DIE MAXIMAL MÖGLICHE KONSERVIERUNGSZEIT DER NIERE BEI WARMER ISCHÄMIE

Georg Keckstein

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor Prof. Dr. G. Heberer)

Die maximal mögliche Konservierungszeit der Niere bei warmer Ischämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Georg Keckstein
aus München
1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.Dr.H.Pichlmaier
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.G.Heberer
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.1.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Für Dagmar,

Edith und Veronika

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0055

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. Einleitung 1

2. Material und Methodik
.1.Nephrektomie 6
.2.Perfusionssysteme 8
.3.Perfusionsmedium 9
.4.Perfusionsdruck 9
.5.Perfusatproben 10
.6.Transplantation 10
.7.Nierenfunktionsprüfung 12
.1.Messung der PAH-Inulin-Clearance 12
.2.Funktionseinteilung 13

3. Ergebnisse
.1.Gruppe I 14
.1.Druckverhalten
.2.Durchflußrate, Durchfluß/g Nierengewicht
.3.Renaler Widerstand
.4.Ödembildung
.5.Enzyme
.1.LDH
.2.GOT
.6.pH
.7.Funktionsdaten, PAH-Inulin-Clearance
.8.Funktionseinteilung
.9.Urinkonzentration
.2.Gruppe II
.1. - .9. 17
.3.Gruppe III
.1. - .9. 20

4. Diskussion

.1.Erörterung der maximalen Konservierungsdauer sowie Ischämietoleranz 23
.2.Pathophysiologie der warmen Ischämie 26
.3.Druck- Flowverhalten 27
.1.Grundsätzliche Überlegungen 27
Vasospasmus, "no reflow" Phänomen
.4.Renaler Widerstand 31
.5.Ödembildung
Ursache, Einfluß auf die Funktion 32
.6.Perfusatkonzentrationen 34
.1.Enzymaktivitäten von LDH und GOT 34
.2.pH-Änderungen 36
.7.Nierenfunktion 38
.1.PAH-Inulin-Clearance 38
.2.Urinkonzentrationen
Wertigkeit zur Funktionsüberprüfung 39

5. Zusammenfassung 41

6. Tabellen 42

7. Abbildungen 51

8. Literaturverzeichnis 57

1. EINLEITUNG

Die Therapie chronisch niereninsuffizienter Patienten besteht in der Regel aus Zentrums- oder Heimdialyse, zumal diese Methode durch laufende Verbesserungen die Überlebenschancen der Patienten wesentlich verlängert hat.

Daneben findet aber in den letzten Jahren die Organtransplantation in der Klinik immer häufiger ihre Anwendung. Die transplantierte Niere ermöglicht dem Empfänger über lange Zeit, ein Leben ohne die Abhängigkeit von einer Maschine zu führen. Der Erfolg einer Nierentransplantation wird jedoch von vielen Faktoren bestimmt.

In den optimal organisierten Transplantationszentren wird die Organverpflanzung nur durchgeführt, wenn eine hohe Histokompatibilität gewährleistet ist sowie die immunologische Abwehrreaktion über lange Zeit beherrschbar erscheint. Außerdem muß das transplantierte Organ vollkommen gesund sein und darf während der Transplantation keinen irreversiblen Schaden erleiden.

Da die Organverpflanzung unter Zwillingen sehr selten ist, muß der Großteil der Nieren von Unfall- oder Hirntoten entnommen werden.

In vielen Transplantationszentren wird das Organ auch erst nach Eintritt des Herzstillstandes des Spenders entnommen. Zu der Gefahr einer präfinalen, hypotensiven Phase kommt noch jene hinzu, daß das Organ einer normothermen Ischämie ausgesetzt ist. Da jedoch nur einwandfreie Nieren zur Transplantation gelangen sollen, muß eine irreversible Schädigung durch eine warme Ischämie ausgeschlossen werden können.

Die Frage nach der Ischämietoleranzgrenze wurde schon in zahlreichen Untersuchungen nachgegangen.

Im Jahre 1880 demonstrierte Litten (84), daß der Nierenhilus für eine Stunde abgeklemmt werden kann, bevor mikroskopische Veränderungen beobachtet werden können.

An Hand von Studien an Kaninchennieren konnten Eisendraht und Strauss (37) im Jahre 1910 dagegen zeigen, daß nach 15-minütiger normothermer Ischämie schon deutliche Nierenveränderungen auftreten. Prather berichtete 1938 davon, daß bei einer Nephrotomie ein 8-minütiges Abklemmen der Nierengefäße von den Organen sehr gut toleriert wurde (107).

Eine Überlebensrate von fast 100 % fand van Slyke bei unilateral nephrektomierten Hunden, deren kontralateraler Nierenhilus sogar bis zu drei Stunden abgeklemmt wurde (125). Thorn und Mitarbeiter fanden ebenfalls eine Ischämietoleranzgrenze von drei Stunden (136). Selkart beobachtete dagegen bei dieser Ischämiedauer bereits irreversible Schäden (120).

Auch Hamilton und Philipps berichteten, daß Hundenieren in situ eine warme Ischämie von zwei Stunden ohne Schaden überstehen (56). Gegen diese Ergebnisse sprechen die Versuche von Leary (82) und Merrill (92), die wesentlich schlechtere Sofortfunktionen bei gleicher Ischämie verzeichnen konnten.

Hoffmann (61) hatte bei gleicher Ischämiedauer nur noch einen Hund, der überlebte, und setzte somit die Ischämietoleranzgrenze zwischen 60 und 120 Minuten fest. Dies wurde von anderen Autoren ebenfalls bestätigt (106,69).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind jedoch durch die stark differierenden Versuchsanordnungen schwer zu vergleichen. Einerseits wurden viele Versuche in situ ausgeführt, zum Teil ohne kontralaterale Nephrektomie, andererseits wurden Organspender mit verschiedenen Pharmaka vorbehandelt, ehe sie einer warmen Ischämie ausgesetzt wurden.

Nach den neuesten Erkenntnissen wird die allgemeine

Toleranzgrenze der normothermen Ischämie bei etwa 30 Minuten angenommen. Die bis dahin entstandenen Schädigungen, insbesondere die der Tubuluszellen, gelten als reversibel (62, 122).

Eine erfolgsversprechende längere Toleranzgrenze ist derzeit nur durch Unterkühlung möglich (14,20,21,38,83,97,116, 122,132). Dadurch wird die Stoffwechselaktivität stark reduziert und damit der Ischämieschaden gemindert. Eine Temperatur von 10° C bewährte sich dabei am besten, bei der eine Lagerung des Organs bis zu 15 Stunden ohne große Einschränkung der anschließenden Funktion zu erwarten ist (24,26,63,99,100,102,133). Die einfache hypotherme Lagerung hat sich auch zur weitverbreitetsten der Organkonservierung entwickelt. Ihre großen Vorteile sind die niedrigen Kosten sowie die Einfachheit des Organtransports.

Die beiden großen Nachteile sind dagegen erstens eine nur kurz begrenzte Konservierungszeit. Sie erlaubt eine Konservierung von ca. 15 Stunden (121). Diese Zeit läßt sich auch noch verlängern, wenn zusätzlich hyperbarer Sauerstoff angewandt oder die Niere mit Lösungen blutleer gespült wird, deren Elektrolytkonzentrationen der intrazellulären Konzentration angepaßt sind. Zweitens ist eine Vitalitätsüberprüfung des Organs unmöglich. Letzteres ist jedoch von großer Wichtigkeit, wenn der Nephrektomie eine warme Ischämie vorausgegangen ist.

Außerdem muß die Zeit zwischen Organentnahme und Transplantation ausreichend lang sein, um neben dieser Vitalitätsprüfung die Auswahl des Empfängers nach Gewebstypisierung sowie dessen Vorbereitung zur Operation durchführen zu können.

Dabei zeigte sich die maschinelle Perfusion unter Hypothermie der einfachen Lagerung überlegen. Durch dieses Verfahren kann man Nieren ohne vorausgegangener warmer Ischämie bis zu 96 Stunden erfolgreich perfundieren (54).

Dabei wird die Niere durch eine pulsierende oder nicht-pulsierende Pumpe mit dem auf eine Temperatur von 8 - 10° C gekühlten Perfusat perfundiert. Das Perfusat befindet sich in einem geschlossenen System. Nach Durchströmen des Organs wird es wieder gesammelt, einem Oxygenatoren mit Wärmeaustauscher zugeführt, um dann wieder durch die Pumpe in das Organ zu gelangen.

In unseren Versuchen wurden die Nieren pulsierend sowie nichtpulsierend mit der einfach und schnell herstellbaren Humanalbumin-Lösung perfundiert. Die histologische Beurteilung der konservierten Organe, sei es vor und nach Transplantation, reicht nicht aus, um Rückschlüsse auf ihre Funktionstüchtigkeit zu ziehen.

Aus diesem Grunde forderten mehrere Autoren, daß durch eine Kontrolle von physikalischen und chemischen Größen während der Perfusion eine wichtige Aussage über die Vitalität des Organs notwendig ist.

Perfusionsdruck und Durchströmung sowie der renale Widerstand stellen wichtige Parameter zur Kontrolle des Nierendurchflusses und somit der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen dar.

Zellnekrosen im Parenchym sowie im Tubulus werden über die Perfusatkonzentration von zytoplasmatischen Enzymen, wie LDH und GOT, erfaßt.

Die pH-Konzentration des Perfusates gewährt eine gewisse Aussage über die Stoffwechsellage des Organs.

Über die maximale Konservierungszeit im Tierexperiment wurden schon viele Arbeiten durchgeführt (14,54,2), über die erreichbare Konservierungszeit nach verschieden langer Dauer der warmen Ischämie liegen dagegen nur vereinzelte Daten vor. Außerdem beziehen sie sich hauptsächlich auf die 24 Stunden Konservierung (67).

Die Frage nach der möglichen Konservierungszeit bei ischämischer Vorschädigung ist jedoch von großem, klinischen Interesse. Wäre die Organentnahme sowie die anschließende

Konservierung nach einer mehr oder minder langen Zeit des Kreislaufstillstandes möglich, so würde sich der potentielle Spenderkreis um ein Vielfaches vergrößern.

Es wurde nun folgenden Fragen nachgegangen:

1. Wie lange lassen sich Nieren, die einer normothermen Ischämie von 15,30 und 45 Minuten ausgesetzt waren, anschließend durch maschinelle hypotherme Dauerperfusion konservieren?

2. Ändert sich die Funktion der Nieren nur in Abhängigkeit von der warmen Ischämiezeit?
   Trägt die maschinelle Konservierung zur Verstärkung des Ischämieschadens bei?

3. Welche Beziehung besteht zwischen der Dauer der Ischämie und den gewonnenen Perfusionsdaten?
   Ist deren Messung ausreichend, das Ausmaß der Schädigung zu erfassen und erlaubt sie eine Voraussage über Die Funktion nach Transplantation?

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Nephrektomie

33 Bastardhunde beiderlei Geschlechts dienten als Versuchstiere. Die Hunde waren zwischen zwei und vier Jahre alt und hatten ein Gewicht von 20 - 25 kg.

Es wurden nur Tiere im besten Gesundheits- und Allgemeinzustand verwendet. Aktive und passive Impfungen gegen Staupe, Leptospirose und Hundehepatitis wurden drei Wochen vor dem Versuch durchgeführt (Candur SHL, Behringwerke bzw. Stagloban, Behringwerke).

Achtzehn Stunden vor Operationsbeginn bleibt der Hund nüchtern. Eine Stunde vor der Operation erfolgt die Prämedikation mit einer intramuskulären Injektion von 0,1ml/kg Thalamonal^{R} (= 0,25 mg Dehydrobenzperidol + 0,005 mg Fentanylbase) sowie 1 mg/kg Valium^{R} (Diazepam).

Nach ausreichender Rasur des Operationsfeldes werden 0,5 mg Atropinsulfat subkutan injiziert. Zur Einleitung der Narkose wird über den am Vorderbein gelegten Venenkatheter Nembutal (Pentobarbital - Natrium) mit der Dosierung von 5 - 10 mg/kg Körpergewicht injiziert.

Anschließend kann der Endotrachealtubus eingeführt werden. Nachdem das Versuchstier in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert ist, erfolgt der Anschluß an das Narkosegerät (Typ Sulla, Drägerwerk). Das zugeführte Sauerstoff-Lachgasgemisch enthält 40 - 50 % Sauerstoff.

Nach Säuberung mit Sagrotan (= 4- Chlorkresol 4- Chlorxylenol) wird das Operationsfeld mit Äther getrocknet und mit Merfen oder Jod sorgfältig desinfiziert.
Die Relaxierung mit 1 mg/kg Lysthenon^{R} (Succinylbischolin) erfolgt nach steriler Abdeckung des Hundes. Daraufhin kann mit der maschinellen Wechseldruckbeatmung (Pulmomat, Drägerwerk) begonnen werden.

Die Eröffnung des Abdomens erfolgt durch einen langen Mittelschnitt von Ober- und Unterbauch. Beide Nieren werden

schonend aus dem Retroperitonealraum gelöst. Nierenarterien, -venen sowie Ureteren werden völlig freipräpariert. Falls eine der beiden Nieren eine Gefäßanomalie aufweist (z.B. tiefe Gabelung der Arteria renalis), wird diese Niere nicht zum Versuch herangezogen, da Konservierung und Transplantation erschwert wären.

Anschließend erfolgt die Durchtrennung beider Harnleiter. Obwohl wir eine sogenannte "No touch" - Nephrektomie durchführen, ist es notwendig, anschließend eine Minute zu warten. Danach löst sich der durch die Manipulation verursachte corticale Spasmus, und die Urinproduktion setzt wieder ein. Bis zu diesem Zeitpunkt werden dem Tier etwa 500 ml 0,9%ige NaCl-Lösung infundiert, die auf Körpertemperatur erwärmt worden ist.

Mittels Overholtklemmen werden die Nierengefäße abgeklemmt. Unter Erhaltung eines langen Gefäßstiels werden Arterie und Vene durchtrennt. Nach Abnehmen der Klemmen von den Gefäßstielen der Organe bleiben diese anschließend 15, 30 oder 45 Minuten in der warmen Körperhöhle liegen.

Hierauf wird eine Teflonkanüle in die Nierenarterie eingebracht und mit einer Ligatur gesichert. Die Organe werden jetzt mit 500 ml einer 4° C kalten Ringer-Mannit-Lösung (100 ml Mannit 30 %, 900 ml Ringerlösung, $NaHCO_3$ 0,84 g) unter einem Druck von 70 cm H_2O - Säule blutleer gespült (65). Der Lösung sind 7,5 ml einer 0,476 molaren Natriumkarbonatlösung, 5000 Einheiten Heparin sowie 200 mg Procain (15) zugesetzt.

Während der Spülung wird die Adventitia von Arterie und Vene abpräpariert, um die Anastomosierung bei der späteren Transplantation zu erleichtern. Zur Vermeidung von Blutungen nach der Transplantation wird das Fettgewebe am Hilus und Ureter belassen.

Vor Anschluß an das Konservierungssystem werden die Organe noch gewogen.

2.2. Perfusionssysteme

Die Konservierung der Organe erfolgt nach dem Prinzip der maschinellen, hypothermen Dauerperfusion. Es stehen zwei verschiedene Systeme zur Verfügung. Ihr Unterschied besteht in der Perfusionsart. Die von Belzer et al. (14) beschriebene Maschine (Organperfusor LI 400 von Life Instruments USA) perfundiert das Organ pulsierend, während die Perfusion mit dem von Grundmann entwickelten Gerät (50) nicht pulsierend geschieht.

Da nachgewiesen werden konnte, daß sich pulsierend und nicht pulsierend konservierte Nieren weder in ihrem Perfusionsverhalten noch in ihrer Funktion nach Transplantation unterscheiden (3,27,51,87,105,141), können beide Systeme in der gleichen Versuchsreihe, auch nebeneinander, eingesetzt werden.

Die Grundvoraussetzungen, die durch beide Geräte geschaffen werden, sind die konstante Perfusion, die Hypothermie und die Membranoxygenierung.

Grundsätzlich bestehen beide Kreislaufsysteme aus Organbehältern, einem Kühlsystem, Oxygenator, Filter, einer Blasenfalle und einem Pumpsystem. Abb. 10 zeigt beide Systeme in schematischer Darstellung.

Bei der nicht pulsierenden Konservierung erfolgt die Perfusion mittels einer Rollerpumpe. Die Förderleistung ist stufenlos zu regulieren und über einen Drehzahlmesser kontrollierbar.

Im pulsierenden System wird die Perfusion mittels einer Quetschpumpe mit zwei Kugelkäfigventilen ausgeführt. Die Pumpleistung wird hier durch die Frequenz und die Quetschtiefe des Metallbackens bestimmt. Die Frequenz beträgt 65/Minute. Durch Verstellen des Widerlagers wird der Perfusionsdruck eingestellt.

Die Oxygenierung des Perfusates erfolgt über einen Membranoxygenator. Durch ständige Schwenkung wird eine bessere Durch-

mischung des Perfusates mit Sauerstoff erzielt. Die Versorgung des Oxygenators führt eine elektrische Luftpumpe durch (2,5 l Raumluft/Minute).

Der Wärmeaustauscher arbeitet auf dem Prinzip der Dünnschichtkühlung. Dabei wird die Temperatur von 7° C von einem Telethermometer überwacht, dessen Elektrode unter der Niere angebracht ist.

Beide Systeme verfügen über ein im Nebenschluß angebrachten Statham-Element, das eine dauernde Druckkontrolle ermöglicht.

Der Filter (Fa. Fenwal) ist bei beiden Geräten wie der Oxygenator als Einmalgerät ausgelegt.

Der Wärmeaustauscher im pulsierenden System sowie der doppelwandig konzipierte Organbehälter im nichtpulsierenden System werden ständig von einer Kühlflüssigkeit durchspült. Es wird dazu Alkohol verwendet. Die Temperaturregelung erfolgt über einen Durchlaufkryostaten.

2.3. Perfusionsmedium

Die Zusammensetzung der als Perfusat dienenden Lösung ist folgendermaßen: 865 ml Humanalbuminlösung (Immuno) enthalten

300 ml	Humanalbumin 20 %
500 ml	Kochsalzlösung 0,9 %
10 ml	Glukose 50 %
2 ml	Magnesiumsulfatlösung 20 %
5 ml	Kaliumchloridlösung 20 %
5 ml	Natriumbikarbonatlösung 4 %
40 ml	Glukose 5 %
100 mg	Prednisolon (Solu-Decortin H)
1,5 g	Totocillin
80 IE	Insulin

2.4. Perfusionsdruck

Nach Anschluß der Nieren an das pulsierende bzw. nicht-

pulsierende Perfusionsgerät wird der Druck auf einen durchschnittlichen Mitteldruck von 38 ± 1,2 mmHg eingestellt. Nach ca. sechs Stunden fiel dann der Druck im pulsierenden System auf ungefähr 30 mmHg und im nichtpulsierenden System 20 mmHg ab.
Diese Druckwerte sind von Belzer (12) bzw. Grundmann (50) als vorteilhaft angegeben.

2.5. Perfusatproben

Über einen Dreiwegehahn erfolgt eine zwölfstündliche Perfusatentnahme. In den entnommenen Proben (ca. 10 ml) wurden folgende Konzentrationen gemessen:

LDH (Lactatdehydrogenase) Boehringer Testansatz, Methode nach Wroblewski (146)

GOT (Glutamatoxalacetattransaminase) Boehringer Testansatz, Methode nach A. Karmen (70)

pH (pH-Meter der Fa. Knick)

2.6. Transplantation

Transplantation der konservierten Nieren sowie Nephrektomie der Nieren des neuen Versuchstieres werden in einer Sitzung durchgeführt.

Die Vorbereitung sowie Prämedikation und Narkose erfolgen wie beim Spendertier.

Die Transplantation erfolgt bilateral cervikal. Die Präparation der arteriae carotis sowie venae jugularis wird teils stumpf, teils scharf durchgeführt. Nachdem die Gefäße weit distal und proximal abgeklemmt sind, kann deren Durchtrennung erfolgen. Die Gefäßstümpfe werden mit physiologischer

Kochsalzlösung, der einige Tropfen Heparin zugesetzt sind, leer gespült. Zur Anastomosenvorbereitung ist das Abpräparieren der Adventitia an den Gefäßenden notwendig.

Nach Entnahme der Nieren aus der Perfusionsmaschine werden sie gewogen und anschließend mit jeweils 250 ml Ringer-Laktat-Lösung die auf 4° C gekühlt worden ist, durchspült. Dadurch werden Perfusatreste entfernt und während der Venenanastomose hypotherme Bedingungen gewährleistet. Die End-zu-End-Anastomose der Venen erfolgt mit fortlaufender Naht, wobei als Nahtmaterial Mersilene oder Prolene 5-o atraumatisch verwandt werden. Die Anastomose der arteria carotis communis mit der Nierenarterie erfolgt in Einzelknopftechnik. Für beide Gefäßnähte werden zwischen zehn und fünfzehn Minuten benötigt, wobei die Venennaht noch unter Hypothermie erfolgen kann, da die Niere gleichzeitig noch mit der Ringer-Laktat-Lösung von 4° C gespült wird. Erst bei Vereinigung der Arterien nimmt die Organtemperatur zu.

Auftretende Kapselblutungen werden mit Ligaturen gestillt. Die Ureterstümpfe werden mit Hilfe von Gummikathetern kanüliert und mit Catgut eingebunden.

Da bei allen Versuchen nur die Sofortfunktion untersucht werden soll, ist es nicht erforderlich, die Nieren in eine Hauttasche einzunähen.

Zum Schutz vor Wärmeverlust und Austrocknung werden die transplantierten Nieren mit feuchten Kompressen gut abgedeckt. Anschließend wird die Nephrektomie des Versuchstieres durchgeführt. Während der im Ganzen ca. zwei Stunden dauernden Operation werden dem Tier ca. 2000 ml vorgewärmte 0,9%ige Natriumchloridlösung infundiert. Eine oberflächliche Narkose nach der Operation wird durch ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch und geringen Mengen Nembutal aufrechterhalten. Durch Gabe von 50 ml Mannitlösung 20 % soll das intrazelluläre Ödem ausgeschwemmt werden.

40 mg Furosemid (LasixR) erhöhen die Nierendurchblutung sowie die Diurese. Beides wird sofort nach der Nephrektomie verabreicht.

2.7. Nierenfunktionsprüfung

Die Nierenfunktion wird bis zu sechs Stunden nach der Transplantation gemessen. Diese Kontrolle geschieht durch Bestimmung der PAH- und Inulin-Clearance.

2.7.1 Messung der PAH-Inulin-Clearance

Zur Bestimmung der PAH-Inulin-Clearance ist zuerst ein konstanter Plasmaspiegel erforderlich. Dazu wurden mittels einer Infusionspumpe in schneller Tropfenfolge ca. 30 ml einer PAH-Inulin-Lösung intravenös verabreicht, um die Verteilungsräume im Tierorganismus mit PAH und Inulin zu sättigen. Dies sind für PAH ca. 28 % und bei Inulin ca. 16 % des Körpergewichtes in kg. Die Lösung enthält in 500 ml isotoner Kochsalzlösung 2,0 g Paraaminohippursäure (Nephrotest^{R}) und 5,0 g Inulin (Imutest^{R}). Nach ca. fünfzehn Minuten hat sich diese Lösung auch über den extrazellulären Raum verteilt. Der Plasmaspiegel liegt dann bei ca. 2 mg% PAH und 25 mg% Inulin, der von Sarré (115) als optimal angegeben wird. Durch Regulation der Infusionspumpe (d.h. Verminderung der Tropfenzahl) wird dieser Plasmaspiegel während der Clearancebestimmung konstant gehalten. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ausscheidungs- und Konzentrationsfähigkeit der Niere. Da dies nur sehr schwierig exakt erfolgen kann, entnimmt man drei Clearanceproben hintereinander. Der Urin wird in einem Reagenzglas aufgefangen. In der Mitte der Sammlungsperiode wird arterielles Blut abgenommen. Jede Blutprobe wird zentrifugiert und das Plasma abgezogen.

Zur Auswertung wird dann nur die Clearanceprobe herangezogen, die eine nahezu ideale Plasmakonzentration aufweist

Ansteigende Plasmakonzentrationen, verursacht durch zu schnelle Tropfenzahl des Infusomaten, werden nicht verwertet.

Die Bestimmung der PAH-Inulin-Clearance ergibt sich aus der Formel (25):

$$\text{CPAH bzw. Inulin} = \frac{U}{P} \times \text{HMV}$$

U = PAH bzw. Inulinkonzentration des Urins

P = PAH bzw. Inulinkonzentration des Plasmas

HMV = Harnminutenvolumen (ml Harn/min)

In den Harnproben wurden außerdem folgende Konzentrationen gemessen:

Na+, K+	(Flammenphotometrische Bestimmung)
Osmolalität	(Halbmikroosmometer Knauer)
Glucose	(GOD-PeridmethodeR nach I.Amon (8))
Eiweiß	(Biuretmethode nach T.E. Weichselbaum (143))
LDH	(Methode nach Wroblewski (146))
LAP	(Testansatz Boehringer)
pH	(pH - Meter nach Fa. Knick)
NH3	

2.7.2. Einteilung der Nieren nach Funktion.

Die PAH-Inulin-Clearance, sechs Stunden nach Transplantation gemessen, läßt eine zusätzliche Einteilung der Versuche nach Funktion zu.

Nieren mit ausreichender Sofortfunktion
(PAH-Clearance $\geq$ 10 ml/min)

Nieren mit geringer Sofortfunktion
(PAH-Clearance $<$ 10 ml/min)

Nieren ohne Funktion

3. ERGEBNISSE

Die Versuche wurden nach der Ischämiezeit in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe I = 15 Minuten Ischämie, n = 9
Gruppe II = 30 Minuten Ischämie, n = 14
Gruppe III = 45 Minuten Ischämie, n = 10

In jeder Gruppe fanden sich verschieden lange Perfusionszeiten (24,48, und 72 Stunden).

3.1. Gruppe I

In dieser Gruppe wurden fünf Nieren nach 24 Stunden sowie vier Nieren nach 72 Stunden transplantiert.

3.3.3. Druckverhalten

Der Druck bei Perfusionsbeginn betrug 37,6 ± 2,3 mmHg, der nach 12 Stunden auf 33,1 ± 1,7 abfiel. Der Enddruck der nach 24 Stunden transplantierten Nieren blieb auf dem Wert von 33,4 ± 3,7. Nach 72 Stunden Konservierung wurde ein durchschnittlicher Wert von 29,0 ± 3,0 gemessen (Abb. 3 Tab. 1,2). Der Druckverlauf aller Nieren aus dieser Gruppe (Abb. 2 Tab.3) zeigte über 72 Stunden Perfusion ein konstantes Verhalten.

3.1.2. Durchflußrate, Durchfluß/ g Nierengewicht

Die Durchflußrate nach 24 Stunden Perfusion betrug 170 ± 27 ml/min bei einem durchschnittlichen Nierengewicht von 95 ± 15 g. Der Durchfluß/g Nierengewicht war somit 1,82 ± 0,36 ml/min/g.

Entsprechende Werte nach 72 Stunden Perfusion:

Durchflußrate	123 ± 36 ml/min
Nierengewicht	105 ± 6 g
Durchfluß	1,16 ±0,30 ml/min/g

3.1.3. Renaler Widerstand

Der renale Widerstand war nach 24 Stunden Konservierung 18,75 ± 2,27 mmHg/ml/min/g, nach 72 Stunden 26,0 ± 4,9 mmHg/ml/min/g (Abb. 5, Tab. 3).

3.1.4. Ödembildung

Die Nieren dieser Gruppe verzeichneten nach 24 Stunden Perfusion eine Gewichtszunahme von 12,4 ± 7,4 % (von 95 ± 15 g auf 106 ± 13 g). Nach 72 Stunden stieg das Nierengewicht von 105 ± auf 119 ± 11 um durchschnittlich 13,9 ± 7,5 % an (Abb. 4, Tab. 3).

3.1.5. Enzyme

3.1.5.1. LDH

Die Konzentration der Laktatdehydrogenase war bei Perfusionsbeginn 15 ± 7 mU/ml. Nach 12 Stunden konnte schon eine durchschnittliche Konzentration von 127 ± 72 mU/ml gemessen werden. Die Enzymkonzentration betrug nach 24 Stunden 210 ± 116 mU/ml, nach 48 Stunden 451 ± 296 mU/ml und nach 72 Stunden 979 ± 743 mU/ml (Abb.1, Tab. 4).

3.1.5.2. GOT

Die Konzentration von GOT war bei Beginn 0 ± 0 mU/ml,nach 12 Stunden 7 ± 5 mU/ml, sowie am Ende der Perfusion 51 ± 42 mU/ml (Abb. 1, Tab. 5).

3.1.6. pH

Bei Perfusionsbeginn betrug der pH im Mittel 7,42 $^{+\ 0,13}_{-\ 0,11}$

und nach konstantem Verlauf wurde nach drei Tagen ein pH von $7{,}45^{+\,0{,}13}_{-\,0{,}10}$ gemessen (Abb. 2, Tab. 6).

3.1.7. Funktionsdaten, PAH-Inulin-Clearance

Die PAH-Sofortclearance der nach 24 Stunden transplantierten Nieren betrug 229 ± 41 ml/min. Die Inulin-Clearance war 41,9 ± 4,7 ml/min. Die entsprechenden Werte nach 72 Stunden waren für die PAH-Clearance 102 ± 117 ml/min und für die Inulin-Clearance 17,8 ± 27,5 ml/min (Abb. 7, Tab. 7).

3.1.8. Funktionseinteilung

Acht Nieren hatten eine ausreichende Sofortfunktion, eine blieb ohne Sofortfunktion (Abb. 8).

3.1.9. Urinkonzentration

Die funktionstüchtigen Nieren hatten nach 24 Stunden Perfusion folgende Urinkonzentrationen: Glucose 58 ± 45 mg%, Eiweiß 0,27 ± 0,14 g%, LDH 215 ± 91 mU/ml. Nieren, die 72 Stunden perfundiert wurden, wiesen folgende Werte auf: Glucose 62 ± 7,6 mg%, Eiweiß 0,37 ± 0,22 g%, LDH 201 ± 83 mU/ml. (Abb. 9, Tab. 8).

3.2 Gruppe II

Sechs Nieren kamen nach 24 Stunden zur Transplantation. Drei Nieren wurden nach 48 Stunden aus dem Perfusionssystem genommen und fünf weitere Nieren wurden über 72 Stunden konserviert.

3.2.1. Druckverhalten

Der am Anfang gemessene Druck von 37,5 ± 2,1 mmHg fiel während der ersten 12 Stunden auf 29,3 ± 3,4 mmHg (Abb.3, Tab. 1,2). Die nach einem Tag transplantierten Nieren hatten einen Enddruck von 26,3 ± 3,4 mmHg. Mit einem mittleren Druck von 25,67 ± 4,73 mmHg hatten die 48 Stunden lang perfundierten Nieren einen konstanten Enddruck. Nach drei Tagen Perfusion betrug er 28,4 ± 4 mmHg (Abb.3, Tab.1).

3.2.2. Durchflußrate, Durchfluß/g Nierengewicht

Nach 24 Stunden wurde eine Durchflußrate von 126 ± 30 ml/min festgestellt, der Durchfluß war 138 ± 0,19 ml/min/g Nierengewicht. Die entsprechenden Werte nach 48 Stunden:

Durchflußrate	90,7	±	23,4 ml/min
Durchfluß	1,06	±	0,11 ml/min/g Nierengew.

nach 72 Stunden

Durchflußrate	96	±	21 ml/min
Durchfluß	1,11	±	0,25 ml/min/g Nierengew.

(Abb.6, Tab. 6)

3.2.3. Renaler Widerstand

In Gruppe II zeigte der mittlere Widerstand nach 24 Stun-

den mit 21,8 ± 4,9, nach 48 Stunden mit 24,17 ± 2,25 mmHg und nach 72 Stunden mit 26,3 ± 1,9 mmHg eine leicht steigende Tendenz auf (Abb.3 Tab. 3).

3.2.4. Ödembildung

Die Nieren der Gruppe II hatten nach 24 Stunden einen durchschnittlichen Gewichtsanstieg von 7,8 ± 7,7 % (von 90 ± 15 g auf 96 ± 10 g). Nach 48 Stunden war das Gewicht von 84,7 ± 13,6 g auf 94 ± 13,1 g um 11,4 ± 7,6 % angestiegen. Nach 72 Stunden Perfusion nahm das Gewicht um 14 ± 9,6 % zu (von 88 ± 17 auf 101 ± 25 g) (Abb.4, Tab. 3).

3.2.5. Enzyme

3.2.5.1. LDH

Bei Perfusionsbeginn wurde eine Konzentration von 15 ± 8 mU/ml gemessen. Nach 24 Stunden 1389 ± 1284 mU/ml. Der Endwert lag nach 72 Stunden bei 1978 ± 1693 mU/ml (Abb.1, Tab.4).

3.2.5.2. GOT

Die entsprechenden Konzentrationen der GOT waren bei 0 Stunden Perfusion 0 ± 0 mU/ml, nach 24 Stunden 24 ± 31 mU/ml, nach 48 Stunden 62 ± 41 mU/ml, und nach 72 Stunden lag der Mittelwert bei 82 ± 48 mU/ml (Abb.1,Tab. 5)

3.2.6. pH

Der pH wurde bei dieser Gruppe anfangs mit $7{,}36 \begin{smallmatrix} +\,0{,}26 \\ -\,0{,}16 \end{smallmatrix}$ ermittelt und hatte über 72 Stunden einen konstanten Verlauf. Der Endwert betrug $7{,}40 \begin{smallmatrix} +\,0{,}07 \\ -\,0{,}06 \end{smallmatrix}$ (Abb.2,Tab. 6).

3.2.7. Funktionsdaten, PAH-Inulin-Clearance

Die nach 24 Stunden transplantierten Nieren hatten eine PAH-Sofortclearance von 58,7 ± 52 ml/min und eine Inulin-Sofortclearance von 11,2 ± 11,3 ml/min. Nach zwei Tagen Perfusion lagen die Werte für die PAH-Clearance bei 5 ± 4,8 ml/min und für die Inulin-Clearance bei 1,13 ± 0,88 ml/min. Nach 72 Stunden waren die entsprechenden Werte für die PAH-Clearance 6,0 ± 8,5 ml/min und für die Inulin-Clearance 2,5 ± 3,5 ml/min (Abb.7, Tab.7).

3.2.8. Funktionseinteilung

In dieser Gruppe hatten sieben Nieren eine ausreichende Sofortfunktion. Von den restlichen sieben Nieren besaßen zwei eine geringe und fünf keine Sofortfunktion (Abb.8).

3.2.9. Urinkonzentrationen

24 Stunden lang perfundierte Nieren hatten bei Funktion folgende Werte: Glucose 121 ± 49 mg%, Eiweiß 0,32 ± 0,25 g%, LDH 113 ± 157 mU/ml. Die beiden Nieren, die nach 48 Stunden eine Urinproduktion aufzeigten, hatten folgende Werte: Glucose 139 ± 172,5 mg%, Eiweiß 0,44 ± 0,20 g%, LDH 172 ± 168 mU/ml. Nach 72 Stunden hatten drei Nieren folgende Urinkonzentration: Glucose 72 ± 75 mg%, Eiweiß 0,26 ± 0,25 g%, LDH 205 ± 95 mU/ml. (Abb.9, Tab.8).

3.3 Gruppe III

In dieser Gruppe wurden vier Nieren 24 Stunden lang perfundiert, sechs Nieren gelangten nach 72 Stunden zur Transplantation.

3.3.1. Druckverhalten

Der Druck war zu Beginn der Konservierung 40,5 ± 2,8 mmHg. Nach 12 Stunden betrug er 26,5 ± 8,8 mmHg. Der über 48 Stunden konstante Druck stieg nach 60 Stunden auf 32,3 ± 9,3 mmHg an und betrug nach 72 Stunden 35,0 ± 12,5 mmHg (Abb.3,Tab.2). Die einen Tag lang konservierten Nieren hatten vor Transplantation einen Perfusionsenddruck von 30,2 ± 2,5 mmHg,nach drei Tagen betrug dieser 35,0 ± 12,5 mmHg (Abb.3, Tab.1).

3.3.2. Durchflußrate, Durchfluß/g Nierengewicht

Die Mittelwerte für die 24 Stunden lange Konservierung waren:

Durchflußrate 97 ± 8,2 ml/min
Durchfluß 1,11 ± 0,18 ml/min/g

jene für die 72 Stunden lange Konservierung lagen für

die Durchflußrate bei 95 ± 45 ml/min,
den Durchfluß bei 1,05 ± 0,29 ml/min/g.

(Abb.6, Tab.6).

3.3.3. Renaler Widerstand

Nieren, die nach 24 Stunden transplantiert wurden, wiesen einen Widerstand von 27,6 ± 2,5 mmHg/ml/min/g, jene, die drei Tage lang perfundiert wurden, einen Widerstand von 35,9 ± 17 mmHg/ml/min/g. (Abb.5, Tab. 6).

3.3.4. Ödembildung

Die Nierengewichtszunahme war nach 24 Stunden 8,5 ± 7,9 % (von 89 ± 17 g auf 96 ± 16 g) und nach 72 Stunden Perfusion 28,0 ± 13,6 % (von 87 ± 19 g auf 113 ± 31 g) (Abb.4,Tab.6).

3.3.5. Enzyme

3.3.5.1. LDH

Die hohe Enzymausschüttung erreichte bei einer Anfangskonzentration von 10 ± 5 mU/ml nach 12 Stunden schon einen Wert von 480 ± 353 mU/ml. Nach 24 Stunden wurde eine LDH-Konzentration von 965 ± 481 mU/ml und nach 72 Stunden eine Konzentration von 2743 ± 860 mU/ml gemessen (Abb.1,Tab.4).

3.3.5.2. GOT

Für die GOT-Konzentrationen ergaben sich bei einem 0 - Stundenwert von 0 ± 0 mU/ml folgende Werte: Nach 12 Stunden 44 ± 36 mU/ml, nach 24 Stunden 74 ± 44 mU/ml und nach 72 Stunden 268 ± 119 mU/ml (Abb.1, Tab. 5).

3.3.6. pH

Der initiale pH von 7,37 $\pm \begin{matrix} 0,08 \\ 0,07 \end{matrix}$ blieb bis zum dritten Tag konstant. Nach 60 Stunden fiel er dann auf 7,34 ± 0,03 ab, um dann nach 72 Stunden 7,25 $\pm \begin{matrix} 0,15 \\ 0,11 \end{matrix}$ zu betragen (Abb.2, Tab. 6).

3.3.7. Funktionsdaten, PAH-Inulin-Clearance

Die mittlere PAH-Sofortclearance betrug in dieser Gruppe nach 24 Stunden 11,5 ± 17,9 mL/min, Inulin-Clearance war

4 ± 7,2 ml/min. Nach 72 Stunden wurde eine PAH-Clearance von 2,2 ± 3,4 ml/min und eine Inulin-Clearance von 0,6 ± 0,7 ml/min ermittelt (Abb.7 Tab. 7).

3.3.8. Funktionseinteilung

Diese Gruppe wies sechs Nieren ohne Funktion auf. Zwei Nieren hatten eine ausreichende, zwei weitere eine geringe Sofortfunktion (Abb.8).

3.3.9. Urinkonzentrationen

Nach 24 Stunden hatten zwei Nieren folgende Urinkonzentrationen: Glucose 87 ± 34 mg%, Eiweiß 0,53 ± 0,69 g%, LDH 245 ± 180 mU/ml. Nach 72 Stunden (zwei Nieren):Glucose 222 ± 238 mg%, Eiweiß 1,4 ± 1,69 g%, LDH 689 ± 111 mU/ml (Abb. 9, Tab. 8).

4. DISKUSSION

4.1 Maximale Konservierungsdauer und Ischämietoleranz

Wie unsere Ergebnisse zeigen, lassen sich Nieren, die einer warmen Ischämie von 15 Minuten ausgesetzt waren, erfolgreich bis zu 24 Stunden konservieren, ohne, daß im Vergleich zu Nieren, die keiner ischämischen Vorschädigung unterworfen wurden, mit einem Funktionsverlust zu rechnen ist. (53)

Wird die warme Ischämie jedoch auf 45 Minuten ausgedehnt, so ist nur noch in 20 % der Fälle eine erfolgreiche Konservierung über 24 Stunden möglich.

Obwohl die Versuchsbedingungen sowie Fragestellung anderer Autoren sehr differieren, stellt die Diskussion ihrer Arbeiten eine wichtige Voraussetzung zur Beurteilung der eigenen Ergebnisse dar.

Neben der Vorbehandlung der Organspender sowie den unterschiedlichen Konservierungsmethoden steht die maximal tolerierte Dauer der warmen Ischämie im Vordergrund.

Johnson berichtet in seiner Arbeit über erfolgreiche Konservierung von Hundenieren über 24 Stunden, die einer warmen Ischämie bis zu 40 Minuten ausgesetzt waren (68). Bei Durchführung einer verspäteten kontralateralen Nephrektomie werden sogar Ischämiezeiten bis zu 60 Minuten toleriert. Die maschinelle Dauerperfusion zeigt dabei auch deutlich bessere Ergebnisse gegenüber der einfachen Lagerung auf Eis nach der Methode von Collins (68).

Von gut tolerierten Ischämiezeiten bis zu 40 Minuten bei hyperbarer Dauerperfusion berichtet Snell (126).

Bei einer Ischämiedauer von 60 Minuten verzeichnet Belzer nur noch eine 40 %ige Überlebensrate seiner Versuchstiere (13).

Obwohl Claes (24) bei 30 Minuten Ischämie ausgezeichnete Ergebnisse erzielte, gelang es Miller nicht, sie zu bestätigen (94). Erst bei Reduktion der warmen Ischämie auf

15 Minuten zeigen die Nieren keinen Unterschied zu jenen, die keinen Ischämieschaden erlitten haben.
Moberg berichtet dagegen bei ähnlichen Ischämiezeiten (20 Minuten) nur von einer 30 %igen Überlebensrate (98).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse veranlaßten mehrere Autoren (63,96), die maschinelle Dauerperfusion in Frage zu stellen. Sie sehen in ihr selbst einen Faktor, der wesentlich zur Schädigung des Organs beiträgt, von den technischen Faktoren, wie z.B. der Gefahr einer Luftembolie, einmal abgesehen. Sie untersuchten die Konservierung durch einfache hypotherme Lagerung.

So berichten Hulme et al. davon, daß 39 % ihrer über sechs Stunden durch einfache Hypothermie konservierten Nieren, bei einer warmen Ischämie von 40 Minuten, ausreichend gute Funktion zeigten (63).

Von noch besseren Ergebnissen berichtet Løkkegaard (86). Eine 60-minütige Ischämie und anschließend 24-stündige hypotherme Lagerung nach Collins-Methode wurden von allen Nieren gut toleriert. Ähnliche Ergebnisse sind auch von Milliez erreicht worden (96).

Diese Ergebnisse sind nur bedingt verwertbar. Mehrere Autoren weisen auf die Wichtigkeit der Vorbehandlung der Spender mit Heparin und Phenoxybenzamin hin (119,17,130, 19). Die Applikation von Heparin vor Abklemmen der Nierengefäße soll die Bildung von Mikrothromben verhindern. Phenoxybenzamin wird eine gewisse vorbeugende Wirkung gegen den Gefäßspasmus zugeschrieben (95). Belzer verringerte dadurch bei Humannieren das postoperative Auftreten von Tubulusnekrosen von 64 % auf 17 %.

Wir verzichteten aus verschiedenen Gründen auf die Anwendung dieser Pharmaka. So werden sie beispielsweise bei Humantransplantationen nicht generell angewandt, zumal der Großteil der Spender Kopfverletzungen sowie cerebrovaskuläre Insulte hatte.

Außerdem wurden die Versuchsanordnungen so gestaltet, um Vergleiche mit vorausgegangenen ohne warme Ischämie (53) anstellen zu können.

Ohne Vorbehandlung der Spendertiere zeigten direkte Vergleiche verschiedener Autoren eine deutliche Überlegenheit der maschinellen Dauerperfusion gegenüber der einfachen hypothermen Lagerung (68,126,140,108).

So gelang es Johnson nicht (68), bei einer Ischämie von 30 Minuten eine erfolgreiche Konservierung nach Collins-Methode (28,26) durchzuführen, was durch die maschinelle Dauerperfusion möglich war (68).

Auch der Versuch, die Konservierungsdauer auf 12 bzw. 6 Stunden zu verkürzen, erbrachte keine eindeutig besseren Resultate (108,35,30). An Hand einer Studie von 250 hypotherm gelagerten Humannieren fordert Hall (55), daß bei einer Ischämiedauer von 20 Minuten die Konservierung nicht länger als 12 Stunden andauern solle (55,57,25,135).

Im Gegensatz dazu versuchten wir, die Konservierungszeiten sogar auf 48 bzw. 72 Stunden zu verlängern. Dabei war bei 15-minütiger Ischämie die hypotherme Dauerperfusion über 72 Stunden noch gut möglich.

Auch Sterling beschrieb die erfolgreiche Konservierung von Humannieren bis zu 50,5 Stunden bei einer Ischämiedauer bis zu 15 Minuten (131). In seiner neuesten Arbeit konnte er diese Ergebnisse bestätigen (129).

Schon eine Ischämiedauer von 30 Minuten erbrachte in unseren Versuchen nach 48 Stunden Perfusion schlechtere Funktionsdaten. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Liu (85) und Stephenson gemacht.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß eine Ischämiedauer von 30 Minuten nicht überschritten werden sollte, will man die Organe erfolgreich über 24 Stunden konservieren. Dabei besaßen 80 % der transplantierten Nieren nach 24 Stunden Perfusion eine ausreichende und der Rest eine geringe Sofortfunktion.

Verlängert man die Konservierungszeit jedoch auf 48 Stunden bei der gleichen Ischämiedauer von 30 Minuten, so hatte keine der transplantierten Nieren eine ausreichende Sofortfunktion. 75 % besaßen nur eine geringe und 25 % sogar überhaupt keine Sofortfunktion.

4.2. Pathophysiologie der warmen Ischämie

Bevor die einzelnen Versuchsparameter diskutiert werden sollen, werden grundsätzliche Überlegungen zur Pathophysiologie der normothermen Ischämie angestellt.

Wie schon in der Einleitung beschrieben, darf die normotherme Ischämietoleranz der Niere des Menschen wie des Hundes bei etwa 30 Minuten angenommen werden (62,122).

Hypoxämie und Mangel an Energienachschub verursachen bei Zellen mit hohem Funktions- und Strukturstoffwechsel den Zusammenbruch des normalen Zellmetabolismus.

Dabei sind die Zellen im proximalen Tubulusabschnitt besonders stoffwechselaktiv. Sie befinden sich in der Nierenrinde, jenem Nierenabschnitt, der 90 % der renalen Blutversorgung in Anspruch nimmt (42,117). Hier spielen sich v.a. aerobe Stoffwechselvorgänge, wie Fettsäureoxidation, Krebszyklusoxidation und Gluconeogenese ab (42).

Durch Anoxie entstehen in dieser Region ausgedehnte Nekrosen, ohne daß in anderen Teilen des Nephrons irreversible Schäden sichtbar werden (142).

Schon 1880 konnte Litten (84) in Kaninchennieren nekropathologische Veränderungen nach Anoxie finden, was dann später von anderen Autoren bestätigt werden konnte (109,114).

Daneben beobachtete Vogt (142) einen deutlichen Abfall von ATP und einen Anstieg von Säuren, insbesondere Milchsäuren im Nierengewebe, in Abhängigkeit von der Ischämiedauer.

Da die Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts zwischen Intra- und Extrazellulärraum ein energiekonsumierender Prozeß ist (80,101,144) kommt es bei Anoxie zur ödematösen Schwellung von endothelen Parenchymzellen (23, 59,81,89).

Die dadurch verursachte teilweise oder totale Obstruktion der kapillaren Nierenrindengefäße darf als Hauptursache des sog. "no-reflow"-Phänomens (7,123,134) einer

verminderten, postischämischen Durchflußrate angesehen werden. Außerdem spielen dabei noch Veränderungen der Blutzellen und intravasale Gerinnungsvorgänge eine gewisse Rolle (134).

Verminderter Abtransport von Sauerstoff und Energie sowie verzögerter Abtransport von Stoffwechselmetaboliten sind die Folge.

Es treten somit an der ischämisch geschädigten Niere neben morphologischen und metabolischen Veränderungen auch bemerkenswerte hämodynamische Befunde auf.

Im folgenden sollen nun deren Erscheinungen während der Perfusion mit der Funktion der transplantierten Niere in Relation gesetzt werden.

4.3. Druck-, Flowverhalten

Da das Druck-/Flowverhalten der nicht ischämisch vorgeschädigten Niere als brauchbarer Parameter der Vitalitätsüberprüfung angesehen wird (43,48), gilt es nun, dies bei vorausgegangener warmer Ischämie zu untersuchen.

4.3.1. Grundsätzliche Überlegungen

Bei nicht vorgeschädigten Nieren erwies sich ein Perfusionsdruck außerhalb des Auto-Regulationsbereiches als vorteilhaft.

Thurau und Henne (138) zeigten, daß in diesem Autoregulationsbereich (90 - 190 mmHg) sich der renale Widerstand parallel zum Perfusionsdruck ändert. Die Niere erfährt somit bei Drucksteigerungen keine Verbesserung der Flowrate. Diese im präglomerulärem Gefäßteil stattfindende Regulierung hat ein konstantes Glomerulumfiltrat zur Folge (139). Sind die Druckwerte jedoch unter 80 mmHg so besteht zwischen Druck und Durchströmung eine lineare Beziehung (124). Druckänderungen haben somit keinen di-

rekten Einfluß auf den Widerstand.
Trotzdem ergaben Untersuchungen von Abouna (2), daß ein Perfusionsdruck von 70 mmHg bei maschineller Perfusion nach 72 Stunden eine Glomerulumatrophie und Tubulusschäden hervorruft. Trotz Perfusataustausch und damit verbesserten Ergebnissen sah er den hohen Druck mit als Ursache für die schlechte Nierenfunktion nach Transplantation an.

Ebenso beschreibt Woods (145) bei einem Druck von 80 mmHg nach 72 Stunden Perfusion das Auftreten von ödematösen Veränderungen der arteria und vena renalis sowie Insuffizienz der Anastomose und Thrombosierung der arteria renalis.

Grundmann (51), der einen wesentlich niedrigeren Druck, sei es im pulsierenden oder nichtpulsierenden System, empfiehlt, konnte keine dieser Erscheinungen beobachten.

Auch in unseren Versuchen wurde mit Druckwerten, die nicht als physiologisch erscheinen, gearbeitet. Bei ischämisch vorgeschädigten Nieren sollte der Druck so niedrig gewählt werden, daß eine mechanische Schädigung vermieden wird, aber trotzdem die ausreichende Versorgung des Parenchyms mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet ist.

Der Druck wurde bei Perfusionsbeginn zwischen 30 und 40 mmHg eingestellt und befand sich damit etwas über jenem für nicht vorgeschädigte Nieren als optimal angegegebenen Wert. Nach kurzer Perfusionsdauer (1 - 2 Stunden) verzeichneten wir einen starken Abfall des Drucks, insbesondere in Gruppe III, wo er sich innerhalb von 24 Stunden von 40,5 auf 26,5 mmHg senkte. In Gruppe I fiel er dagegen im Mittel nur um 4,4 mmHg.

Dieses unterschiedliche Verhalten wird durch einen verschieden stark ausgeprägten Vasospasmus der Arterien und Arteriolen verursacht.

Corica gelang es, an Hand von Yenon-Washout-Technik und Angiographien zu zeigen, daß die Nierenhauptarterie und ihre Äste nach vorausgegangener normothermer Ischämie von 30 Minuten eine wesentlich stärkere Konstriktion gegen-

über nichtgeschädigter Nieren aufweisen (32). Außerdem war der Flow erheblich reduziert. Nach kurzer Perfusionszeit löste sich dann der Vasospasmus und die Flowrate verdoppelte sich.

Ein starker Druckabfall zeigte sich in unseren Versuchen ausgeprägt in Gruppe III.

Außerdem fand Corica (32), daß bei seinen Untersuchungen die Nierenrindendurchblutung deutlich abnahm, was einem "shunting" von Nierenrinde zu Nierenmark entsprach. Bei Normalbedingungen fließt nämlich 80 % des Blutes durch die Nierenrinde. Thornburn (137) wies dies 1963 an Hand der Krypton^{85} -Technik nach.

Die Verminderung der kortikalen Durchblutung und Erhöhung jener des Marks bei der isoliert perfundierten Niere wurde auch von Dougherty sowohl mit der Krypton^{85}-Washout-Technik als auch mit der Silikon-Technik (36) nachgewiesen, was Grundmann (52) ebenfalls bestätigen konnte.

Tritt nun zur hypothermen Perfusion noch eine normotherme Ischämie hinzu, so erfährt die Nierenrinde eine weitere signifikante Abnahme der Durchblutung.

Neben Corica (32) führte Miller (93) diesen Nachweis ebenfalls bei einer warmen Ischämie von 30 Minuten. Er benützte dazu radioaktive Mikrosphers.

Daneben machte Rosen (111) allein die chirurgische Mobilisation für die Senkung der Rindendurchblutung um 15 % verantwortlich.

Die genauen Ursachen für diesen Spasmus sind nicht bekannt, es werden jedoch adrenerge Substanzen dafür verantwortlich gemacht (60). Barger und Herd fanden außerdem oberflächliche Rindenarterien mit einer größeren Sensibilität gegenüber diesen Substanzen, die sich an der Rindenminderdurchblutung beteiligen (11). Diese These fand auch Bestätigung, zumal Belzer durch Gabe von Phenoxibenzamin die renale Vasokonstriktion verhindern konnte (15).

Zusätzlich wird diese Minderdurchblutung durch das "no-reflow"-Phänomen noch wesentlich verstärkt. Die durch die

ödematöse Schwellung der Endothel- und Tubuluszellen hervorgerufene Obstruktion der Kapillaren kann allerdings durch Spülung mit Mannitol verhindert werden (39).

Perfusionsveränderungen, verursacht durch die Denervation der Niere, konnten von Lackner ausgeschlossen werden (78).

Vasospasmus und Minderdurchblutung der Nierenrinde verzögern wiederum die Abkühlung des Organs bei Perfusionsbeginn, was einer Verlängerung der warmen Ischämie gleichkommt. Im übrigen ist die hinzukommende Mangelversorgung des Parenchyms mit O_2 usw. vermindert.

In Gruppe I und II war nach 24 Stunden und 72 Stunden kein signifikanter Unterschied im Druck/Flowverhalten in Abhängigkeit von der Ischämiedauer deutlich. Gruppe III zeigte dann jedoch ein deutlich unterschiedliches Verhalten. So fand sich in dieser Gruppe, nach Lösung des Vasospasmus, nach 24 Stunden zwar immer noch ein mittlerer Flow von 1,11 $\pm$ 0,18 ml/min/g. Nach 72 Stunden konnte dann jedoch der Flow von 1,05 $\pm$ 0,29 ml/min/g nur durch den Druck von 35,0 $\pm$ 12,5 mmHg erreicht werden.

Eine Veänderung des Druck/Flowverhaltens tritt scheinbar erst nach massiver Schädigung auf. Die Ursache für die trotzdem schon früher auftretende Funktionseinschränkung wurde von verschiedenen Autoren schon untersucht.

Alfidi und Magnusson, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen, sahen daher in der Beurteilung der intrarenalen Durchflußverteilung ein wesentlich aussagekräftigeres Kriterium (6).

Silikonaufgußpräparate (36,52), Washout-Verfahren (137) und Mikroangiographien (9) bestätigen diese Behauptung. Diese Verfahren erbrachten nämlich nach normothermer Ischämie kein einheitliches Durchflußumverteilungsmuster, sondern herdförmig auftretende Nekrosebezirke, in denen z.T. keine Durchblutung mehr stattfindet.

Vasospasmus, Durchblutungsumverteilung und "no reflow"-

Phänomen mit intravasaler Gerinnung sind dafür verantwortlich zu machen.

Erst ein massiver Gewebsuntergang bei langer warmer Ischämie hat einen Druckanstieg mit eventueller Flowverminderung zur Folge, obwohl das Organ schon wesentlich führer funktionsuntüchtig geworden ist.

4.4. Renaler Widerstand

Da wir in unseren Versuchen Druckwerte unterhalb des Autoregulationsbereiches hatten, konnten wir nach Lösung des initialen Spasmus eine lineare Beziehung zwischen Druck und Durchströmung annehmen.

Widerstandsänderungen geschehen im Autoregulationsbereich über die macula densa und den Angiotensin-Mechanismus (127). Dabei bewirkt eine Druckerhöhung keine Zunahme des Flows, sondern nur eine Widerstandserhöhung (77,76,34).

Außerhalb dieses Bereiches müssen also Widerstandsänderungen somit durch andere Mechanismen verursacht werden.

Bei normothermen Bedingungen fand Mc Nay nach Senkung des Drucks unter den Autoregulationsbereich einen konstanten renalen Widerstand von 25,1 (104), Abe (1) gibt bei gleichen Bedingungen und Druckwerten zwischen 37 und 75 mmHg einen Widerstand von 23 bis 25 an.

Bei nichtpulsierender Perfusion wurden von Grundmann (47) Widerstandswerte von nur 18,4 mmHg/min/ml/g ermittelt.

Widerstandsänderungen nach Lösung des Vasospasmus wurden von Grundmann (47,48) mittels der Druckerhöhung gemessen. Auffallend dabei war der gleichzeitig signifikante Anstieg der cytoplasmatischen Enzymkonzentrationen (GOT, LDH) im Perfusat, die einen Parenchymuntergang anzeigten (48).

Wir ermittelten den renalen Widerstand ebenfalls aus dem Quotienten Druck/Flow.

Gruppe III mit der längsten Ischämiedauer (45 Min.)

wies dann auch nach 24 Stunden, nach Lösung des Vasospasmus, einen signifikant höheren Widerstand (27,6 ± 2,5) gegenüber Gruppe I und II (18,75 ± 2,27 bzw. 21,8 ± 4,1) (Abb.5) auf. Gleichzeitig konnte eine ebenfalls signifikant höhere Enzymausschüttung registriert werden (Abb.1).(p 0,0025).

Verfolgt man den renalen Widerstand mit der Dauer der Perfusion (Abb.5), so ist in allen drei Gruppen eine deutliche Zunahme in Abhängigkeit der Perfusionsdauer. Der durch die Perfusion verursachte Endothelschaden war jedoch in Gruppe I und II auch nach den 72 Stunden noch geringer als jener nach Gruppe III nach 24 Stunden.

In Abhängikeit der Dauer der Gefäßabklemmung, d.h. der warmen Ischämie, verzeichnete man eine Widerstandserhöhung. Deutlich wird dies jedoch erst bei massiver Schädigung des Parenchyms, d.h. bei einer warmen Ischämie von über 30 Minuten und einer Perfusionsdauer von 72 Stunden.

4.5. Ödembildung

Die Ödembildung in der konservierten Niere wurde durch Gewichtsmessung vor und nach Perfusion ermittelt.

Als pathophysiologische Ursachen für die Ödembildung gelten:

a. Dauer der vorausgegangenen normothermen Ischämie
b. Hypothermie (Temperatur sowie Dauer)
c. Perfusatzusammensetzung
   Perfusionsdruck

zu a. Die während der warmen Ischämie entstandenen anaeroben Bedingungen verursachen das Erliegen der sog. Natriumpumpe, wodurch ein passiver Ionenfluß in die Zelle entsteht. Durch osmotische Kräfte wird Wasser mit in die Zelle gezogen und es kommt zur ödematösen Schwellung der Zellen und des Interstitiums, vornehmlich im Nierenrindenbereich

zu b. Die Stoffwechselaktivität der Zellmembran wird durch Hypothermie herabgesetzt und das Fließgleichgewicht der Elektrolyte gestört (4,16,18,20,22,40,91,110).

Belzer beschreibt diese Veränderungen vornehmlich an den Gefäßendothelzellen (16). Die Parenchymzelle ist von dieser Störung nur wenig betroffen, da ihre K-Na-ATPase Aktivität nur gering vermindert ist. Auch hier wird durch die Elektrolytstörung eine isotone Schwellung der Zellen hervorgerufen.

zu c. Der passive Einstrom von Wasser und Elektrolyten wird außerdem durch deren Konzentration und durch den herrschenden onkotischen bzw. hydrostatischen Druck bestimmt.

Das von uns verwendete Perfusat, mit einer Natriumkonzentration von 140 mVal/l, einer Osmolalität von 330 mOsm/kg und Eiweißkonzentration von 6 g%, zeigte sich in vorausgegangenen Versuchen (45) zur Ödemverhinderung als gut geeignet. Der onkotische Druck im Perfusat steht mit dem Perfusionsdruck zwischen 30 und 40 mmHg im Gleichgewicht. Ein zu hoher Perfusionsdruck trägt durch den hydrostatischen Druck sowie durch etwaige Traumatisierung des Gefäßendothels zur Ödembildung bei. Außerdem wird die Reabsorption von Wasser und Elektrolyten in das Gefäßbett dadurch ebenfalls verhindert (10).

Das dabei entstehende peritubuläre Ödem komprimiert die Kapillaren und bewirkt seinerseits eine Minderperfusion mit den entsprechenden Folgen.

Der Gewichtsanstieg von nicht ischämisch vorgeschädigten Nieren wird von Belzer (16) mit 27 %, von Alexander (5), der niedrigere Druckwerte benützte, nach 24 Stunden Perfusion nur mit 14 % angegeben. Dagegen verzeichnete Grundmann bei seinen Versuchen nach 48 Stunden Perfusion nur einen Gewichtsanstieg von 9 % (45).

Der Gewichtsanstieg unterschied sich nach 24 Stunden Perfusion in den drei Versuchsgruppen nicht wesentlich. In Gruppe

I und II waren auch nach 72 Stunden hypothermer Perfusion nur gering höhere Ödemwerte zu verzeichnen.

Der Ischämieschaden in Gruppe III war dagegen so groß, daß nach 72 Stunden eine signifikante Ödembildung erfolgte ($t = 2{,}90$).

Es zeigte sich somit, daß die zellschädigenden Wirkungen der warmen als auch kalten Ischämie sich addieren. Ferner tritt in Gruppe III ein wesentlich höherer Perfusionsdruck (bis zu 80 mmHg) hinzu, der die vorgeschädigten Zellen zusätzlich mechanisch traumatisiert.

Die Gewichtszunahme kann deshalb auch nur als Teilparameter zur Vitalitätsüberprüfung dienen. Eine signifikante Ödembildung weist auf einen größeren Gewebsuntergang hin und läßt auf eine starke Funktionseinschränkung schließen.

4.6. Perfusatkonzentrationen

Während der Konservierung von nicht vorgeschädigten Organen zeigte sich die Messung von bestimmten Parametern im Perfusat als vorteilhafte Maßnahme, um eine Aussage über den Zustand des Organs zu erhalten.

4.6.1. LDH/GOT

Die Messung dieser cytoplasmatischen Enzyme im Perfusat erwiesen sich als gut geeignet, Endothel- und Parenchymschäden nachzuweisen (47).

Grundmann beschrieb dabei, daß vitale Nieren während der Perfusion nur einen geringen, gleichmäßigen Enzymaustritt haben. Plötzliche Konzentrationsanstiege kennzeichnen einen irreversiblen Perfusionsschaden (47,49).

Ebenso fanden Belzer usw. (71,74,75) bei Nieren mit

starker Vitalitätsabnahme hohe Enzymkonzentrationen im Perfusat. Dabei war jedoch nicht der absolute Wert, sondern die plötzliche Änderung von Bedeutung.

Experimente in vivo bewiesen zusätzlich deutliche Enzymanstiege im Serum, nach dem die Nieren einer normothermen Ischämie ausgesetzt waren (58,113,72,90).

Der Anstieg der LDH-Konzentration perfundierter Nieren mit Ischämieschaden wurde von Herfarth beschrieben (58).

Jensen fand eine Beziehung zwischen Dauer der warmen Ischämie und der LDH-Ausschüttung ins Perfusat (66). Seine Ergebnisse stimmen sehr gut mit jenen von Kohn und Ross (75) überein, die eine enge Beziehung zwischen LDH-Ausschüttung und anschließender Nierenfunktion herstellen konnten.

So konnten auch wir schon während der ersten 24 Stunden einen Anstieg der LDH bzw. GOT-Konzentrationen registrieren (Abb. 1, Tab.1). Gruppe I lag mit einem Mittelwert von 210 $\pm$ 16 mU/ml noch im Bereich von nicht vorgeschädigten Nieren (45). Die einzige Niere in dieser Gruppe, die nach 72 Stunden keine ausreichende Sofortfunktion hatte, wies schon nach 24 Stunden eine LDH-Konzentration von 485 mU/ml auf und lag damit weit über dem Mittelwert.

Gruppe III dagegen befand sich schon 12 Stunden nach Perfusion mit der mittleren LDH-Konzentration signifikant über jener von Gruppe I bzw. II ($t = 2,51$ bzw. 2,9). Mit 480 mU war der Wert fast viermal so hoch als in Gruppe I (127 $\pm$ 72 mU/ml). Der LDH-Konzentrationsverlauf über 72 Stunden lag dann immer signifikant höher als in Gruppe I und II ($t = 2,5$).

Bemerkenswert ist ebenfalls der plötzliche Anstieg der Kurvensteigung nach 24 Stunden von Gruppe II bzw. III (insbesondere der GOT-Kurve Gruppe III) (Abb. 1,2).

Wie mehrfach beschrieben, tritt nach warmer Ischämie mit anschließender Hypothermie ein Gefäßspasmus auf, der von dem "no reflow"-Phänomen begleitet wird. Eine dadurch

verursachte Obstruktion der kapillaren Nierenrindenstrombahn könnte eine sofortige Ausschwemmung der cytoplasmatischen Enzyme aus den nekrotischen Bezirken verhindern. Erst nach Lösung des Spasmus wäre dies dann möglich.

Damit könnte man den etwas verzögerten steilen Anstieg der Enzymkonzentration erklären. Es läßt damit die Vermutung zu, daß die Kontrolle der Enzymkonzentrationsänderung gegenüber der absoluten Werte ein besseres Überwachungskriterium darstellt.

Bei der Beurteilung der absoluten Konzentrationswerte muß zusätzlich ihre Beeinflussung durch starke pH-Änderungen im Perfusat sowie durch Kortikoidkonzentrationen berücksichtigt werden (44). Die Freisetzung der Lysozymen läßt sich nämlich durch Methylprednisolon signifikant hemmen (128).

Trotzdem fand man bei unseren Versuchen, daß bei einer LDH-Konzentration von weit über 1000 mU/ml eine stark eingeschränkte Sofortfunktion der transplantierten Niere sehr wahrscheinlich ist. So war auch in Versuchsgruppe II und III eine signifikante Enzymaktivitätserhöhung vorhanden (Abb.1).

Sicherlich spielt dabei in Gruppe III auch der hohe Perfusionsdruck nach 72 Stunden eine wesentliche Rolle. Die Relation der hohen Enzymausschüttung zur verminderten Sofortfunktion ist bei Vergleich von Abb 1 und Abb 8 deutlich.

Die Enzymkonzentrationen im Perfusat und deren Änderung stellen eine sehr wichtige Kontrolle zur Funktionsüberprüfung der Niere dar.

4.6.2. pH

Das Auftreten von Anoxie bzw. Ischämie zwingt die Zelle,

die erforderliche Energie aus der anaeroben Glykolyse zu gewinnen. Durch das Fehlen der oxidativen Phosphorylierung wird Pyruvat zu Laktat umgebaut, da es nicht mehr zu CO_2 und H_2O oxidiert werden kann.

Die somit anfallenden Stoffwechselprodukte können indirekt über die pH-Messung im Perfusat bestimmt werden.

Die Oberflächen-pH-Messung, wie sie von Couch et al. (33) und Lannon (79) durchgeführt wurden, hat sich in der Klinik nicht bewährt. Da der Oberflächen-pH von der Durchströmungsrate abhängig ist (103) läßt er nur eine Aussage über den Flow zu (103).

Wir verzichteten in unseren Versuchen wie Magnusson (88) auf die Korrektur des pH mittels Zufuhr von O_2-CO_2-Gemischen. Von einer automatischen pH-Titriereinrichtung (147) haben wir ebenfalls abgesehen. Durch Oxygenierung des Perfusates mit reiner Zimmerluft wird der pH auch nicht verschleiert.

Nach Anstieg des pH während der ersten 12 Stunden Perfusion fiel der Mittelwert in Gruppe I zwar wieder etwas ab und verlief dann über 72 Stunden unauffällig. (Abb.2)

Auch Gruppe II hatte einen konstanten pH-Verlauf. Dagegen war bei Gruppe III nach 60 Stunden Perfusion ein deutlicher pH-Abfall zu registrieren. Ebenso wie der zum gleichen Zeitpunkt aufgetretene Druckanstieg (Abb. 3) dürfte dieses Zeichen als eine manifeste Schädigung des Organs angesehen werden.

Obwohl in Gruppe II nach 72 Stunden keine Niere erfolgreich transplantiert werden konnte, war der pH über die volle Perfusionsdauer konstant geblieben.

Man kann also aus der pH-Kontrolle keine direkte Aussage über die Vitalität der Niere machen. Tritt jedoch ein starker pH-Abfall auf, so ist ein irreversibler Parenchymschaden anzunehmen und die Niere darf nicht zur Transplantation gelangen.

4.7. Nierenfunktion

Die Funktionstüchtigkeit der Nieren nach Transplantation kann durch verschiedene Meßmethoden ermittelt werden. Die alleinige Beurteilung der Nierenfunktion danach, ob sie nach Transplantation Urin produziert oder nicht, dürfte wohl nur ein grob orientierendes Verfahren darstellen.

In früheren Versuchen hatte es sich als vorteilhaft erwiesen, unter den Urin produzierenden Nieren eine gewisse Abstimmung vorzunehmen. Als brauchbare Methode bewährte sich dabei die Messung der PAH und Inulin-Clearance.

4.7.1. PAH-Inulin-Clearance (Abb.7 Tab. 7)

Die PAH-Clearance dient zur Prüfung der Sekretionsleistung des proximalen Tubulus, aber auch zur Ermittlung des renalen Plasmaflusses.

Die Inulin-Clearance drückt die Größe der GFR (glomeruläre Filtrationsrate) aus.

Die dabei gewonnenen Ergebnisse ließen die Einteilung in drei verschiedene Funktionsgruppen zu (Abb.8).

Die erste Gruppe beinhaltet Nieren mit ausreichender Sofortfunktion, d.h. die PAH-Clearance ist größer als 10 ml/min, wobei in dieser Gruppe von siebzehn Nieren sogar nur zwei unter 20 ml/min lagen.

Die zweite Funktionsgruppe wies zwar eine Sofortfunktion auf, lag dabei jedoch mit einer PAH-Clearance < 10 ml/min deutlich unter jener der vorausgegangenen Gruppe.

Die dritte Gruppe verzeichnete keine meßbaren PAH-Inulin-Clearancen. In diese Gruppe fallen natürlich auch jene Nieren, die nach Transplantation völlig avital waren.

Führt man nun diese Einteilung in jeder Versuchsgruppe durch, so ist eine Aussage über die maximal tolerierte Ischämiedauer möglich (Abb.8).

Wie erwartet, stellt Gruppe I (15 Min. Ischämie) den höchsten Anteil und Gruppe III (45 Min. Ischämie) den niedrigsten Anteil an Nieren mit ausreichender Sofortfunktion.

Differenziert man innerhalb der Versuchsgruppen noch nach der Perfusionsdauer, so zeigt sich auch hier eine deutliche Abhängigkeit zwischen Perfusionsdauer und Sofortfunktion (Abb.8).

Außerdem können jetzt auch Vergleichsstudien zwischen den Perfusions- und Funktionsdaten angestellt werden.

So wurden dann auch in Gruppe I die niedrigsten Enzymkonzentrationen, normale Perfusionsdrucke, renale Widerstände und akzeptable Gewichtszunahmen gemessen. Nach 24-stündiger Perfusion hatte jede Niere eine ausreichende Sofortfunktion.

Gruppe III, mit den maximalen Enzymkonzentrationen und der massiven Zunahme des renalen Widerstandes des Organgewichtes, bot nach 72 Stunden Perfusion einen deutlichen pH-Abfall und keine einzige Niere hatte eine ausreichende Sofortfunktion.

4.7.2. Urinkonzentrationen (Abb.9, Tab.8)

Die Messung der Urinkonzentrationen sollte zusätzlich Aufschluß über den Funktionszustand der transplantierten Nieren geben.

Na^+, K^+, Osmolalität, LAP, pH, NH_3^+ waren als Parameter zur Abstufung der Nierenleistung unbrauchbar, da sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Versuchsgruppen darstellte.

Die Urinkonzentrationen von Glukose, Eiweiß und LDH waren in Gruppe III nach 72 Stunden deutlich erhöht im Vergleich zu Gruppe I und II.

Damit scheint die Eiweißschranke im Glomerulum erst bei massivem Zelltod funktionsuntüchtig zu sein. Obwohl die Zellen des proximalen Tubulus mikroskopisch nachweisbar

wesentlich früher geschädigt werden, treten die Glukoseresorptionsstörungen bzw. die LDH-Ausschüttung in den Urin wesentlich später signifikant auf.

Gegenüber der PAH-Inulin-Clearance-Bestimmung ist die Messung der Urinkonzentrationen der genannten Substanzen zu ungenau, um zur exakten Funktionsüberprüfung geeignet zu sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

33 Hundenieren wurden nach 15 - 45 Minuten warmer Ischämie maschinell hypotherm pulsierend bzw. nichtpulsierend perfundiert.

Während der Perfusion wurden in 12-stündigen Abständen Perfusatproben entnommen und darin die Aktivität der LDH und GOT, sowie der pH gemessen. Der Perfusionsdruck und das Nierengewicht vor und nach Konservierung wurden bestimmt.

Nach 24, 48 bzw. 72 Stunden Perfusionsdauer wurden die Nieren an die Halsgefäße eines neuen Versuchstieres transplantiert und dessen Nieren entfernt.

Die Sofortfunktion der Nieren wurde durch die Messung der PAH und Inulin-Clearance bestimmt. Die Versuche waren als akute Experimente ausgelegt und die Funktion bis zu sechs Stunden nach Transplantation kontrolliert.

Außer verschieden langen Ischämiezeiten und Perfusionszeiten waren die Versuchsbedingungen identisch gehalten. Dabei konnten Unterschiede in Perfusions- und Funktionsverhalten registriert werden.

Es zeigte sich, daß eine warme Ischämie von 15 Minuten die Ergebnisse der Nierenkonservierung nicht negativ beeinflußte. War hier eine 72-Stunden-Konservierung gut möglich, mußte bei einer Ischämie von 30 Minuten schon nach 24 Stunden Perfusion die Grenze angesehen werden.

Das Flow-Druck-Verhalten, der renale Widerstand, die Ödembildung und die pH-Veränderung im Perfusat hingen von der Dauer der ischämischen Vorschädigungen ab, dienten jedoch, im gesamten gesehen, nur als Teilparameter zur Vitalitätsüberprüfung.

Die Enzymkonzentrationen dagegen gaben Auskunft über die zu erwartende Funktion nach Transplantation.

Perfusionsenddruck bei unterschiedlicher Perfusionsdauer

(mmHg)

Perfusionsdauer (Std.)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
	n = 5	n = 6	n = 6
0	38,20 ± 2,2	37,00 ± 1,5	40,00 ± 0,8
24	33,40 ± 3,7	26,30 ± 3,4	30,20 ± 2,5
	n = 0	n = 3	n = 0
0		36,67 ± 1,52	
48		25,67 ± 4,73	
	n = 4	n = 5	n = 4
0	37,00 ± 2,5	39,00 ± 2,7	40,50 ± 4,7
72	29,00 ± 3,0	28,40 ± 4,0	35,00 ± 12,5

Tabelle 1: Mittelwerte des Perfusionsdrucks, gemessen zu Beginn u. am Ende der Perfusion.

Druckverlauf der Gruppen I - III über 72 Stunden Perfusion

(mmHg)

Gruppe I: (0 - 24 Std. n = 5, 0 - 48 Std. n = 0, 0 - 72 Std. n = 4							
Perfusionsdauer (Std.)	0	12	24	36	48	60	72
Mittelwerte	37,5	33,1	32,9	31,5	31,2	30,0	29,0
±	2,3	1,7	3,1	3,3	3,9	3,9	3,0
Gruppe II: (0 - 24 Std. n = 6, 0 - 48 Std. n = 3, 0 - 72 Std. n = 5							
Mittelwerte	37,5	29,3	29,2	29,1	27,4	28,6	28,4
±	2,1	3,4	3,5	3,7	3,9	3,9	4,0
Gruppe III: (0 - 24 Std. n = 6, 0 - 72 Std. n = 4)							
Mittelwerte	40,5	26,5	28,0	24,3	26,3	32,3	35,0
±	2,8	8,8	3.6	3,1	2,1	9,3	12,5

Tabelle 2: Mittelwerte des Perfusionsdrucks über 72 Stunden Perfusion von Gruppe I, II und III

Perfusionsdaten

Vers.-Nr.	Flow (ml/min	Flow/g Niere (ml/min/g	renaler Widerstand (mmHg/ml min/g)	Nierengew. Anf. (g)	Nierengew. Ende (g)	Gewichtszunahme (%)
Gruppe I	Perfusionsdauer 24 Std.					
5	156	2,00	17,00	78	92	17,9
6	156	1,85	18,40	84	94	11,9
7	198	2,06	17,50	96	110	14,6
8	198	1,98	18,20	100	118	18,0
9	140	1,19	22,70	117	117	0
Mitt.w.	170	1,82	18,75	95	106	12,4
±	27	0,36	2,27	15	13	7,4
	Perfusionsdauer 72 Std.					
1	110	1,00	25,00	110	120	9,1
2	176	1,60	19,40	110	130	18,2
3	108	1,08	29,60	100	122	22,0
4	96	0,97	29,90	98	104	6,1
Mitt.w.	123	1,16	26,00	105	119	13,9
±	36	0,03	4,90	6	11	7,5
Gruppe II	Perfusionsdauer 24 Std.					
18	151	1,45	22,10	104	106	1,5
19	151	1,37	23,40	110	110	0,0
20	138	1,66	15,10	83	94	13.3
21	138	1,46	17,10	94	96	2,1
22	88	1,22	25,40	72	86	19,4
23	88	1,12	27,70	78	86	10,3
Mitt.w.	126	1,38	21,80	90	96	7,8
±	30	0,19	4,90	15	10	7,7
	Perfusionsdauer 48 Std.					
15	86	1,07	22,04	80	96	20,0
16	70	0,94	23,04	74	80	8,1
17	116	1,16	26,07	100	106	6,0
Mitt.w.	90,7	1,06	24,17	84,7	94	11,4
±	23,4	0,11	2,25	13,6	13,1	7,6

Perfusionsdaten

Vers.-Nr.	Flow (ml/min)	Flow/g Niere (ml/min/g)	renaler Widerstand (mmHg/ml/min/g)	Nierengew. Anf. (g)	Nierengew. Ende (g)	Gewichtszunahme (%)
Gruppe II		Perfusionsdauer 72 Std.				
10	72	1,00	25,0	72	73	1,4
11	128	1,54	24,1	83	102	22,9
12	82	1,13	25,7	72	78	8,3
13	98	0,98	27,6	100	124	24,0
14	100	0,90	28,9	111	126	13,5
Mitt.w.	96	1,11	26,3	88	101	14,0
±	21	0,25	1,9	17	25	9,6
Gruppe III		Perfusionsdauer 24 Std.				
28	104	1,00	31,0	104	108	3,8
29	92	0,97	28,9	94	94	0,0
30	92	0,97	28,9	94	95	1,1
31	91	1,30	25,4	70	81	15,7
32	91	1,37	24,1	66	78	18,2
33	110	1,03	27,2	106	119	12,3
Mitt.w.	97	1,11	27,6	89	96	8,5
±	8,2	0,18	2,5	17	16	7,9
		Perfusionsdauer 72 Std.				
24	84	0,89	55,1	94	132	40,0
25	56	0,87	27,6	64	70	9,4
26	160	1,48	16,9	108	137	26,9
27	78	0,95	44,2	82	111	35,4
Mitt.w.	95	1,05	35,9	87	113	28,0
±	45	0,29	17,0	19	31	13,6

Tabelle 3: Perfusionsdaten bei Perfusion von ischämisch vorgeschädigten Hundenieren (15,30 bzw. 45 Minuten Ischämie) über verschieden lange Perfusionsdauer.

LDH-Verlauf im Perfusat (mU/ml)

Versuchs Nr.	Perfusionsdauer (Std.) 0	12	24	36	48	60	72
Gruppe I (15 Min. Ischämie)							
1	10	105	210	229	248	269	315
2	10	95	220	248	477	525	1240
3	29	305	485	700	860	1110	1910
4	19	86	134	172	220	305	449
5	19	129	177				
6	19	129	177				
7	10	125	215				
8	10	125	215				
9	10	48	58				
Mitt.w.	15	127	210	337	451	559	979
+	7	72	116	244	269	382	743
Gruppe II (30 Min. Ischämie)							
10	10	430	1340	2480	3820	3900	4000
11	10	76	261	330	382	397	540
12	10	391	621	668	858	900	1048
13	10	640	1620	2200	2860	2860	3630
14	10	95	172	286	344	449	670
15	38	248	315	449	1430		
16	19	296	363	439	1000		
17	19	67	172	263	420		
18	19	143	162				
19	19	143	162				
20	10	86	134				
21	10	86	134				
22	10	182	210				
23	10	182	210				
Mitt.w.	18	210	419	889	1389	1710	1978
±	8	167	470	907	1284	1588	1693
Gruppe III (45 Min. Ischämie)							
24	10	760	950	1340	1720	1910	2000
25	10	950	1050	1910	2000	2000	2100
26	10	570	1620	2100	3050	3250	3820
27	19	950	1430	1670	1970	2840	3050
28	10	391	860				
29	10	187	497				
30	10	187	497				
31	10	53	514				
32	10	53	514				
33	0	699	1720				
Mitt.w.	10	480	965	1755	2178	2500	2743
±	5	353	481	328	594	652	866

Tabelle 4: Verlauf der LDH-Konzentration im Perfusat bei einer Perfusionsdauer bis zu 72 Stunden von ischämisch vorgeschädigten Nieren.

GOT-Verlauf im Perfusat (mU/ml)

Versuchs Nr.	Perfusionsdauer (Std.) 0	12	24	36	48	60	72
Gruppe I (15 Min. Ischämie)							
1	0	13	13	16	18	18	20
2	0	4	7	9	16	22	45
3	0	16	27	45	74	81	112
4	0	4	9	11	16	20	27
5	0	6	8				
6	0	6	8				
7	0	6	10				
8	0	6	10				
9	0	0	4				
Mitt.w.	0	7	11	20	31	35	51
±	0	5	7	17	29	30	42
Gruppe II (30 Min. Ischämie)							
10	0	4	20	38	54	58	67
11	0	2	9	20	27	38	45
12	0	4	9	36	54	60	67
13	0	56	128	154	154	157	166
14	0	11	20	36	38	51	65
15	0	11	22	31	90		
16	0	18	22	31	50		
17	0	7	12	22	32		
18	0	6	8				
19	0	6	8				
20	0	7	9				
21	0	7	9				
22	0	6	9				
23	0	6	9				
Mitt.w.	0	11	21	46	62	73	82
±	0	14	31	44	41	48	48
Gruppe III (72 Min. Ischämie)							
24	0	87	128	157	160	360	400
25	0	78	85	112	119	145	152
26	0	58	123	135	209	229	335
27	0	78	103	126	141	157	186
28	0	15	23				
29	0	15	23				
30	0	15	23				
31	0	2	26				
32	0	2	26				
33	0	81	101				
Mitt.w.	0	44	74	133	157	223	268
±	0	36	44	19	38	99	199

Tabelle 5: Verlauf der GOT-Konzentration im Perfusat.

pH-Verlauf im Perfusat

Versuchs Nr.	Perfusionsdauer (Std.) 0	12	24	36	48	60	72
Gruppe I (15 Min. Ischämie)							
1	7,46	7,47	7,44	7,44	7,39	7,38	7,39
2	7,56	7,50	7,44	7.40	7,39	7,38	7,34
3	7,24	7,33	7,37	7,50	7,56	7,56	7,57
4	7,49	7,49	7.50	7.53	7,52	7,52	7,54
5	7,41	7,40	7.40				
6	7,41	7,50	7,40				
7	7,51	7,49	7,42				
8	7,51	7,49	7,42				
9	7,27	7,39	7,36				
Mitt.w.	7,42	7,43	7,41	7,46	7,46	7,45	7,45
	+ 0,13	+ 0,07	+ 0,05	+ 0,07	+ 0,90	+ 0,11	+ 0,13
	- 0,11	- 0,06	- 0,03	- 0,05	- 0,80	- 0,08	- 0,10
Gruppe II (30 Min. Ischämie)							
10	7,22	7,27	7,38	7,40	7,42	7,38	7,40
11	7.00	7,34	7,33	7,33	7,55	7,35	7,39
12	7,30	7,42	7,46	7,44	7,54		7,49
13	7,30	7,41	7,34	7,32	7,34	7,34	7,31
14	7,26	7,29	7,34	7,34	7,33	7,34	7,33
15	7,44	7,39	7,23	7,19	7,09		
16	7,51	7,51	7,38	7,41	7,39		
17	7,48	7,56	7,57	7,59	7,60		
18	7,57	7,43	7,42				
19	7,57	7,43	7,42				
20	7,46	7,36	7,24				
21	7,46	7,36	7,24				
22	7,47	7,49	7,55				
23	7,47	7,49	7,55				
Mitt.w.	7,36	7,40	7,38	7,37	7,39	7,35	7,40
	+ 0,26	+ 0,10	+ 0,12	+ 0,14	+ 0,25	+ 0,02	+ 0,07
	- 0,16	- 0,07	- 0,10	- 0,10	- 0,16	- 0,02	- 0,06

Versuchs-Nr.	Perfusionsdauer (Std.) 0	12	24	36	48	60	72
Gruppe III (45 Min. Ischämie)							
24	7,32	7,37	7,36	7,38	7,35	7,35	7,30
25	7,21	7,34	7,42	7,42	7,39	7,36	7,40
26	7,38	7,52	7,39	7,42	7,37	7,36	7,25
27	7,42	7,38	7,44	7,45	7,42	7,30	7,11
28	7,42	7,56	7,51				
29	7,41	7,51	7,50				
30	7,41	7,51	7,50				
31	7,38	7,51	7,51				
32	7,38	7,51	7,51				
33	7,38	7,40	7,42				
Mitt.w.	7,37	7,45	7,45	7,42	7,38	7,34	7,25
	+ 0,08	+ 0,10	+ 0,06	+ 0,03	+ 0,03	+ 0,03	+ 0,15
	- 0,07	- 0,07	- 0,05	- 0,03	- 0,03	- 0,03	- 0,11

Tabelle 6: pH-Verlauf im Perfusat der Einzelversuche bei einer Perfusionsdauer bis zu 72 Stunden.

P A H - Inulin-Clearance (ml/min)

Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
Vers.-Nr.		Vers.-Nr.		Vers.-Nr.	
Perfusionsdauer 24 Std.					
5	280/44,5	18	54,5/11,2	28	37,2/17,7
6	185/45,0	19	112 /24,7	29	0 / 0
7	195/35,0	20	0 / 0	30	31,7/ 6,0
8	262/39,0	21	131 /26,2	31	0 / 0
9	224/45,9	22	24 / 4,8	32	0 / 0
		23	30 / 5,4	33	0 / 0
Mitt.w.	229/41,9		58,7/11,2		11,5/ 4,0
±	41/ 4,7		52,0/11,3		17,9/ 7,2
Perfusionsdauer 48 Std.					
		15	9,2/ 1,7		
		16	0 / 0		
		17	5,5/ 1,7		
Mitt.w.			5,0/ 1,13		
±			4,8/ 0,88		
Perfusionsdauer 72 Std.					
1	123/19,5	10	12,1/ 5,5	24	0 / 0
2	25/ 4,0	11	18,0/ 7,2	25	7,2 / 1,2
3	0 / 0	12	0 / 0	26	1,5 / 1,1
4	258/47,5	13	0 / 0	27	0 / 0
		14	0 / 0		
Mittw.	102/17,8		6,0/ 2,5		2,2 / 0,6
±	117/27,5		8,5/ 3,5		3,4 / 0,7

Funktionseinteilung: ausreichende Sofortfunktion
(PAH-Clearance > 10 ml/min)

verminderte Sofortfunktion
(PAH-Clearance < 10 ml/min)

keine Sofortfunktion

Tabelle 7

Nierenfunktion (PAH-Inulin-Clearance) nach Transplantation ischämisch vorgeschädigter Nieren nach 24, 48, bzw. 72 Stunden hypothermer Perfusion.

Harnstatus

	Gluc.	Eiweiß	LDH	LAP	Osmolalität	Na^+	K^+	pH	NH_3^+
	mg%	g%	mU/ml	mU/ml	mOsm/kg	mval/l			mg%
Gruppe I									
24 Stunden Perfusion n = 5									
Mitt.w.	58	0,27	215	0	285	104	18,1	7,55	0,64
±	45	0,14	91	0,5	33	3	4,0	0,28	0,23
72 Stunden Perfusion n = 4 (eine Niere ohne Sofortfunktion)									
Mitt.w.	62	0,37	201	3	265	112	15,5	7,25	0,35
±	7,6	0,22	83	2	61	25	5,3	0,09	0,10
Gruppe II									
24 Stunden Perfusion n = 6 (eine Niere ohne Sofortfunktion)									
Mitt.w.	121	0,32	113	0	277	113	22,8	7,99	0,38
±	49	0,25	57	0,5	11	4	3,2	0,41	0,05
48 Stunden Perfusion n = 3 (eine Niere ohne Sofortfunktion)									
Mitt.w.	139	0,44	172	0	294	118	6,0	7,95	0,29
±	172,5	0,20	68	0	8	11	0	0,12	0
72 Stunden Perfusion n = 5 (zwei Nieren ohne Sofortfunktion)									
Mitt.w.	72	0,26	205	2	311	132	7,8	7,61	0,36
±	75	0,25	95	3	12	7	3,4	0,03	0,05
Gruppe III									
24 Stunden Perfusion n = 6 (vier Nieren ohne Sofortfunktion)									
Mitt.w.	87	0,53	245	0,5	261	139	12,4	7,71	0,35
±	34	0,69	180	0,7	3,5	27	1,3	0	0
72 Stunden Perfusion n = 4 (zwei Nieren ohne Sofortfunktion)									
Mitt.w.	222	1,40	689	1,0	315	135	10,4	7,73	0,64
±	238	1,69	511	1,4	15	35	6,5	0,33	0,66

Tabelle 8: Urinkonzentrationen ischämisch vorgeschädigter Nieren mit geringer bzw. ausreichender Sofortfunktion nach Perfusion über 24, 48 bzw. 72 Stunden und anschließender Transplantation.

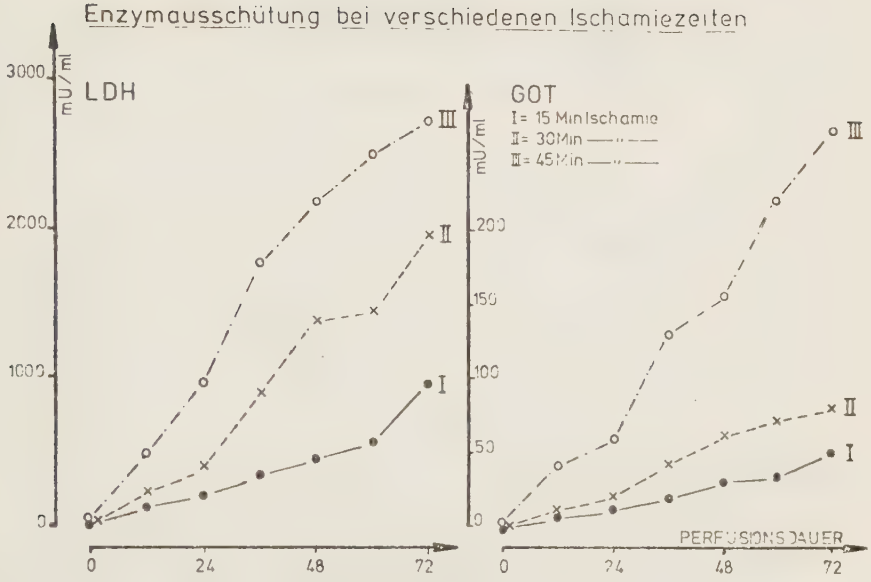

Abb 1 Enzymkonzentration im Perfusat während 72 Stunden hypothermer Perfusion

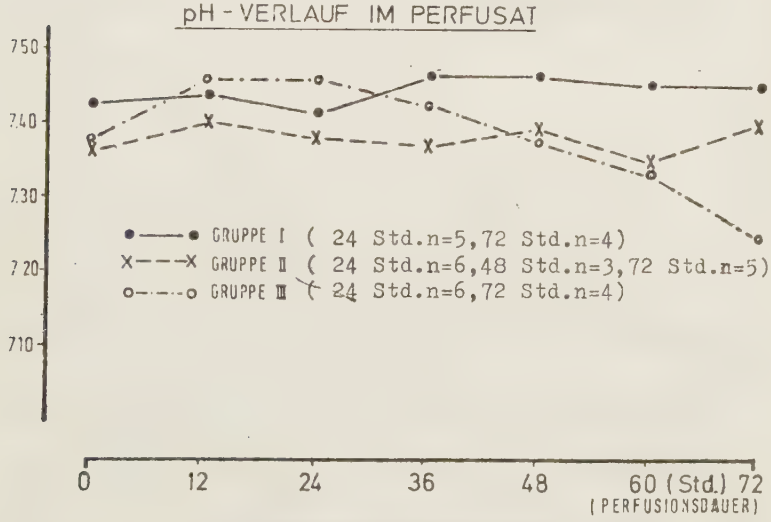

Abb.2 : pH -Verlauf im Perfusat bei Perfusion ischämisch vorgeschädigter Nieren

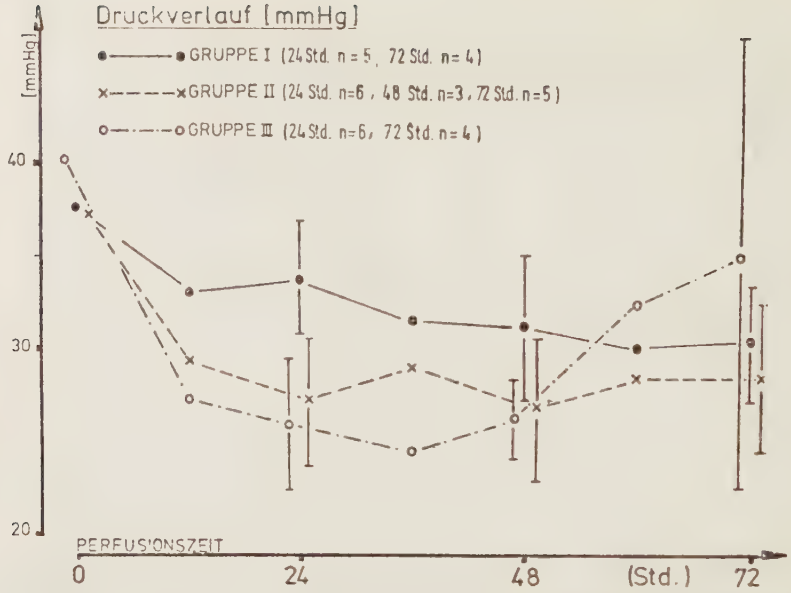

Abb 3 : Verhalten von Perfusionsdruck während 72 Stunden Perfusion von ischämisch vorgeschädigten Hundenieren

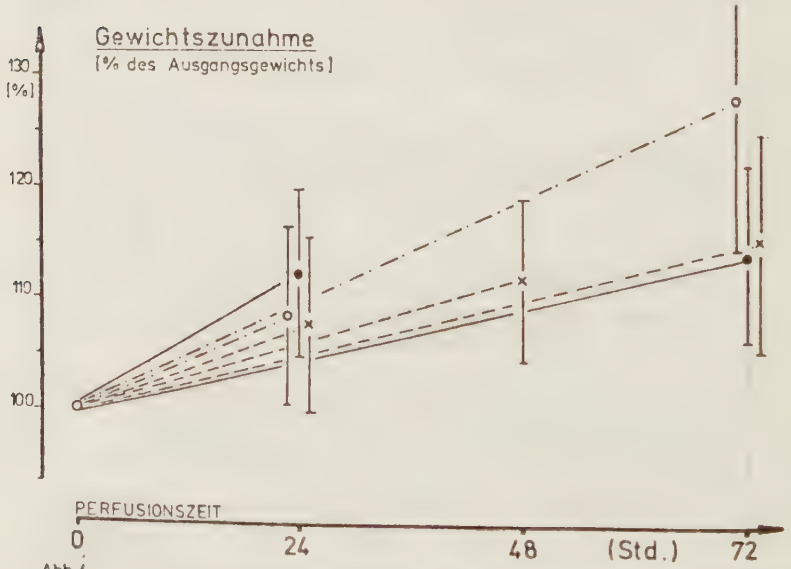

Abb 4 : Gewichtszunahme ischämisch vorgeschädigter Nieren nach Perfusion bis zu 72 Stunden.

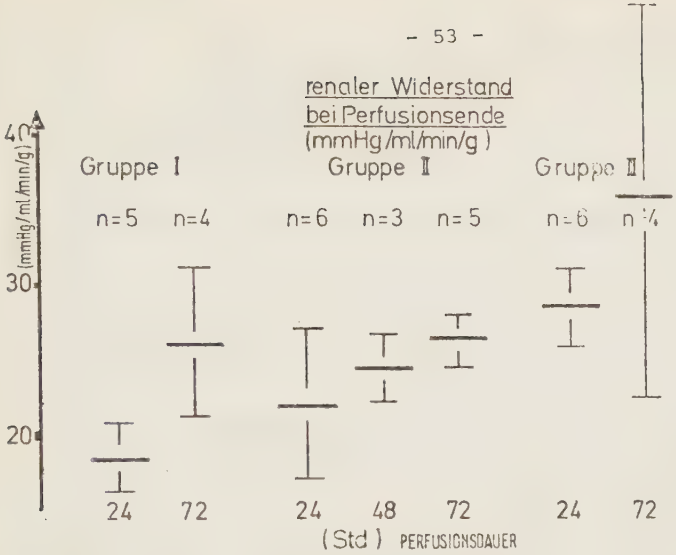

Abb.5: Renaler Widerstand ischämisch vorgeschädigter Hundenieren nach 24, 48 bzw. 72 Stunden hypothermer Perfusion

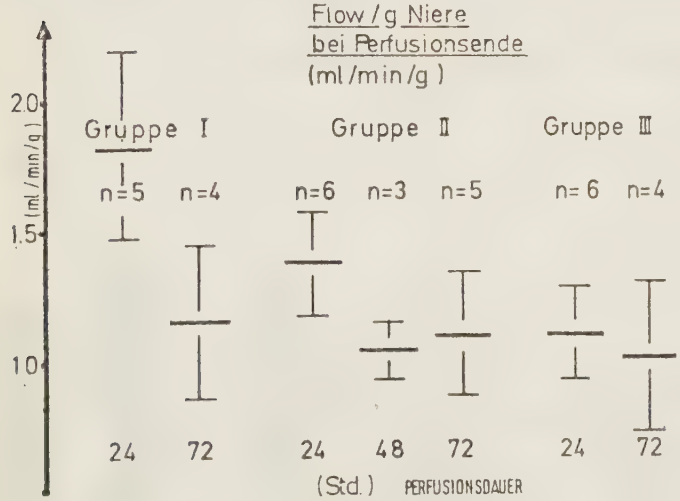

Abb 6 : Flow /g Nierengewicht ischämisch vorgeschädigter Hundenieren nach 24,48 bzw. 72 Stunden hypothermer Perfusion

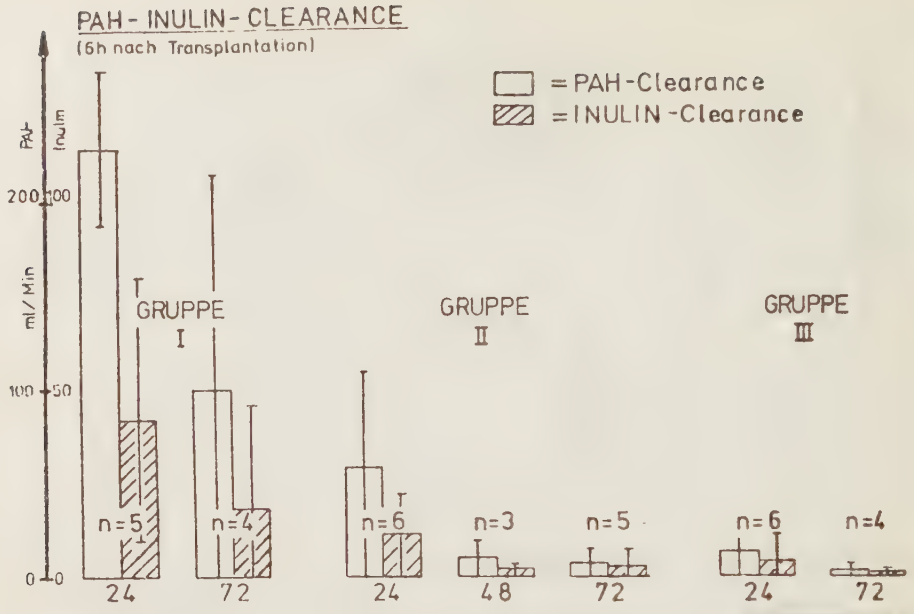

Abb 7: Funktionsdaten (PAH-Inulin-Clearance) ischämisch vorgeschädigter Hundenieren nach Transplantation

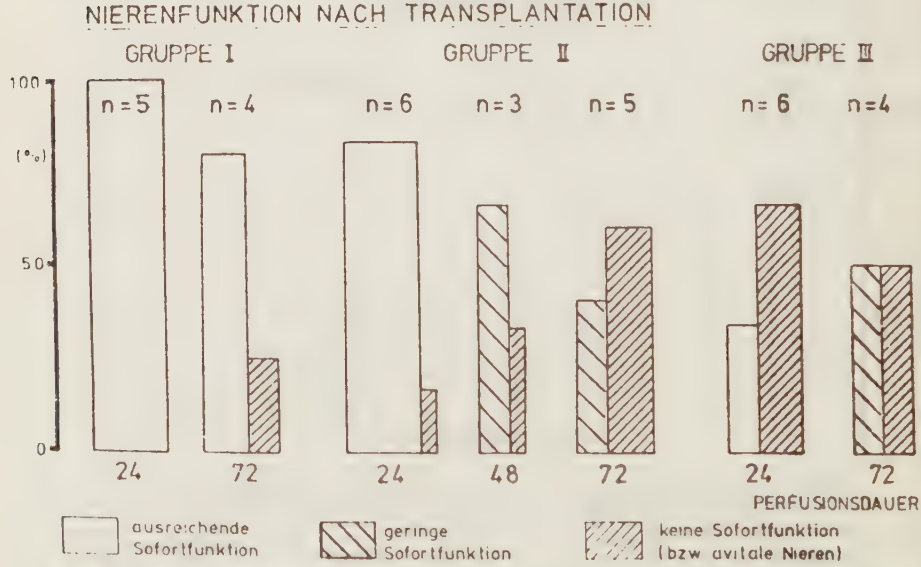

Abb 8 : Nierenfunktion nach Transplantation (ausreichende Funktion = PAH-Clearance > 1o ml/min)

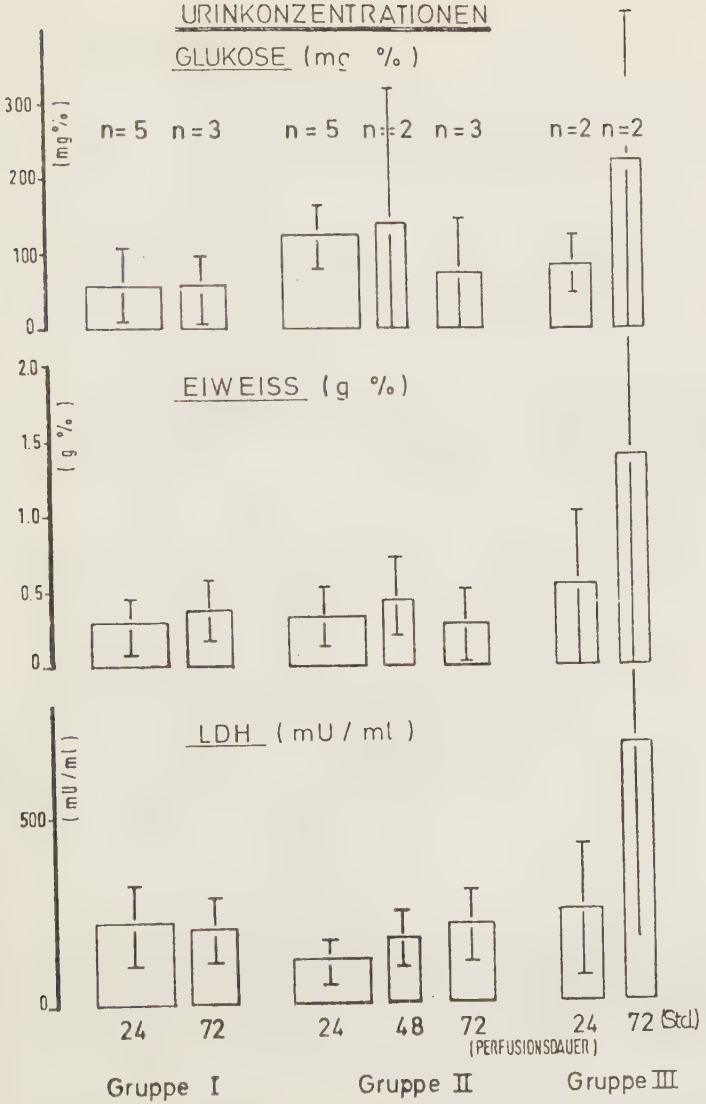

Abb. 9 : Kontrolle der Nierenfunktion sofort nach Transplantation ischämisch vorgeschädigter Nieren: Harnkonzentration von Glukose, Eiweiß und LDH

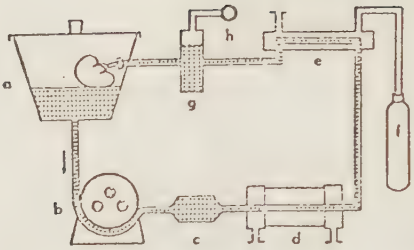

Abb. 1o a: nichtpulsierendes Perfusionssystem
a Organbehälter, b Rollerpumpe, c Reservoirgefäß, d Wärmeaustauscher, e Oxygenator, f Luftzufuhr, g Reservoirgefäß, h Manometer

(Abbildung entnommen aus (5o)

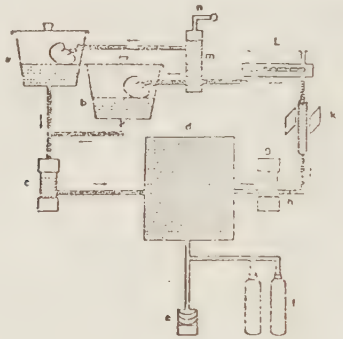

Abb. 1o b: pulsierendes Perfusionssystem
a + b Organbehälter, c venöses Reservoirgefäß, d Oxygenator, e Luftpumpe, f O_2-Zufuhr , g arterielles Reservoirgefäß, h Filter, k Perfusionspumpe, l Wärmeaustauscher, m Pulsdämpfer, n Manometer

(Abbildung entnommen aus (49))

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABE, Y., DIXON,F., MC NAY, J.L.: Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate
   Am.J.Phys., 219, 986, 1970
2. ABOUNA,G.M.: Three-day canine kidney preservation
   Surg., 71, 463, 1972
3. ABOUNA,G.M. et al.: Kidney preservation by hypothermia perfusion with albumin vs.plasma and with pulsatile vs. non-pulsatile flow
   Brit.J.Surg., 61,555,1974
4. ACQUATELLA,H. et al.: Ionic and histological changes in the kidney after perfusion and storage for transpl.
   Transpl., 14,480, 1972
5. ALEXANDER,J.L. et al.: Successful 24-hour renal perfusion: preservation with monitoring by surface electrometry during the storage interval
   Surg., 67, 944, 1970
6. ALFIDI,R.J., MAGNUSSON,M.O.: Arteriography during perfusion preservation of kidneys
   J.Roentgen, 114, 690, 1972
7. AMES,A. et al.: Cerebral ischemia.II.the no-reflow phenomen
   Am.J.Path., 52, 437, 1968
8. AMON,J.:
   Schw.med. Wschr. 100, 1317, 1970
9. AMOSOV, I.S.: Der Einfluß der Ischämie und Konservierung auf den Zustand des arteriellen Systems des Nierentransplantates. Mikroangiographische Untersuchungen.
   Rad. Diagnost., 15, 625, 633, 1974

10. BAER, P.G.,NAVAR,L.G.,GUYTON,A.C.: Renal auto-regulation filtration rate and electrolyte excretion during vasodilation
Am.J.Phys. 219, 619,1970

11. BARGER, A.C., HERD, J.A.: The renal circulation
N. Engl. J.Med. 284, 482, 1971

12. BELZER, F.O.: 24 hour and 72 hour preservation of canine kidneys
Lancet 2, 536, 1967

13. BELZER, F.O. , ASHBY, B.S., DORONES, G.L.
Surg. Forum 19, 205, 1968

14. BELZER, F.O., ASHBY, B.S., DUNPHY, J.E.: 24 hour and 72 hour preservation of canine kidneys
Lancet 2, 536, 1967

15. BELZER, F.O. et al.: Cause of renal injury in kidneys obtained from cadaver donors
Surg.Gyn.Obstet. 130, 467, 1970

16. BELZER, F.O. et al.: Endothelial damage in perfused dog kidneys and cold sensitivity of vascular Na-K-ATPase
Cryobiol. 9. 457, 1972

17. BELZER, F.O., KOUNTZ, S.L.: Preservation and transplantation of human cadaver-kidneys: a two-year study
Ann.Surg. 172, 394, 1970

18. BENJAMIN,J.L. et al.: Effects of temperature on kidneys preserved by hypothermic perfusion
Transpl. 14, 501, 1972

19. BEWICK, M.: Short-term cadaver kidney preservation
Brit.J.Urol. 47, 501,1975

20. BICKFORD, R,G.: The influence of temperature in the isolated mammilian kidney
J.Phys. 1933

21. BIRKELAND, S.: Renal circulating occulsion an local cooling
J.appl.Phys. 14, 227, 1959

22. BURG,W.B., ORLOFF,J.: Active cation transport by kidney tubulus at 0° C.
Am.J.Phys. 207, 983, 1964

23. CHIANG,J. et al.: Cerebral ischemia, III.vascular changes
Am.J.Path., 52, 455, 1968

24. CLAES, G. et al.: Clinical experience of long-time preservation of cadaver kidneys
Paper read at Swedish National Medical Conference, 1971 Stockholm

25. COLLABORATIVE STUDY
Lancet, 2, 887, 1972

26. COLLINS, G.M.: Kidney preservation for transportation: initial perfusion and 30 hours ice storage
Lancet, 2, 1219, 1969

27. COLLINS,G.M.: The role of pulsatile flow in kidney preservation
Transplantation, 16, 378, 1973

28. COLLINS,G.M.BRAVO-SUGARMAN, M., TERASAKI, P., BRAF,Z., SHELL, A.G., WILLIAMS, G.: Kidney preservation for transportation: IV. 8000 mile international air transport
Aust. N.Z.J. Surg. 40, 195, 1970

29. COLLINS, G.M. et al.: Kidney preservation for transplantation: V.Comparison of perfusates for hypothermic storage
Med. J. Austr. 1, 1171, 1971

30. COLLSTE, H.:
Acta chir. Scand. 428, 18,1972

31. COOPERMAN, A.M. et al.: Successful 24-hour preservation of canine kidneys
Surgery 70, 339, 1971

32. CORICA, A.P., POWERS, S.R., CASCARDO,Sl, WOODRUFF M.W.: Intrarenal distribution of flow during perfusion
Invest.Urol.Vol. 12, 6.449,1975

33. COUCH, N.P. et al.: Effects of ischemic interval and temperature on renal surface hydrogen ion concentration
Surg.Gyn.Obstet. 125, 521, 1967

34. DEETJEN, P.: Renale Hämodynamik
in: Physiologie des Menschen Bd. 7, 62 Verlag Urban & Schwarzenberg, München,Berlin,Wien 1970

35. DEMPSTER, W.J., KOUNTZ, S.L., JAVANOVIC. M.: Simple kidney storage technique
Brit.Med.J. 1, 407, 1964

36. DOUGHERTY, J.C., VEITH, F.J.: Krypton^{85} washout curves in isolated perfused kidneys
Arch.Surg. 105, 464, 1972

37. EISENDRATH, E. and STRAUSS, D.C.: The effect on the kidney of temporary compression of its vessels
J.A.M.A. 55, 2286, 1910

38. FEGEN, J.P., ALBERT, D.J., PERSKY, L.: The role of heparin in prolonging acute renal ischemia time
Invest, Urol. 9, 16, 1971

39. FLORES, I. et al.: The role of cell swelling in ischemic renal damage an the protective effect of hypertonic solution
J.Chir.Invest. 31, 118,1972

40. FOULKES, E.Cl.: Exchange and diffusion of potassium in kidney cortex slices
Am.J.Phys. 203, 655, 1962

41. FÜHR, J., KACZMARCZYK, J., KRÜTTGEN, C.D.: Einfache colorimetrische Methode zur Inulinbestimmung für Nieren-Clearanceuntersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern
Klin.Wschr. 25, 729, 1955

42. GILLENWATER, J.Y., PANKO, W.B.: Renal metabolism: current concepts
Urol.Surg. 21, 331,1971

43. GRUNDMANN,R.: Erste Erfahrungen mit der nichtpulsierenden Perfusion von Leichennieren
Dtsch. med. Wschr. 99, 2325, 1974

44. GRUNDMANN,R.: Vergleichende Untersuchungen an pulsierend und nichtpulsierend perfundierten Nieren
Dtsch. med. Wschr. 98,2095, 1973

45. GRUNDMANN,R., KIRCHHOFF,R., PICHLMAIER,H.: Nierenkonservierung durch pulsierende und nichtpulsierende Perfusion
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 1974

46. GRUNDMANN,R., LANDES,T. PICHLMAIER,H.: Hypothermic pulsatile perfusion of dog kidneys: Factors limiting successful preservation time
Transpl. 14, 742, 1972

47. GRUNDMANN,R., LIEBAU,G., WURZER,H., PICHLMAIER,H.: Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren: der Velauf des Laktat/Pyruvat-Quotienten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen
Res.exp.Med. 158, 211, 1972

48. GRUNDMANN,R., PICHLMAIER,H.: LDH-Release in various experimental conditions as criterion for the viability of the perfused kidney
Res.exp.Med. 159, 298, 1973

49. GRUNDMANN,R., PICHLMAIER,H.: Nierenkonservierung durch maschinelle Dauerperfusion
Chir. 44, 413, 1973

50. GRUNDMANN,R., PICHLMAIER,H.: Preservation of canine kidneys with hypothermic non-pulsatile perfusion
Arch.Surg. 106, 301, 1973

51. GRUNDMANN,R., PITSCHI,H., BERR,F.,PICHLMAIER,H.: Nonpulsatile vs. pulsatile canine kidney perfusion Surgery 75, 178, 1974

52. GRUNDMANN,R., RAAB,M., MEUSEL,E., KIRCHHOFF,R., PICHLMAIER,H.: Die Durchströmungsverteilung in der hypotherm perfundierten Niere dargestellt mit der Silikonausgußtechnik Langenbecks Arch.Chir. 1975

53. GRUNDMANN,R., RAAB,M., MEUSEL,E., KIRCHHOFF,R., PICHLMAIER,H.: Ein neues Gerät zur Organperfusion. Erfolgreiche Konservierung der Nierenfunktion über 72 Stunden Langenbecks Arch.Chir. 338, 299, 1975

54. GRUNDMANN, R., SPELSBERG,F., LANDES,T.,PICHLMAIER,H.: Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren: 96-Stunden-Konservierung durch Perfusataustausch Res.exp.Med. 160, 45, 1973

55. HALL,C.L., SANSOM,J.R. et al.: Agonal phase, ischemic times an renal vascular abnormalities and outcome of cadaver kidney transplants Brit.Med.J. 20, 667, 1975

56. HAMILTON, P.B.: Duration of renal ischemia required to produce uremia Am.J.Phys. 517, 1948

57. HARTLEY,L.C., COLLINS,G.M. CLUNIE,G.J.A.: New England, J. of Med. 285, 1049, 1971

58. HERFARTH, C. et al.: Änderungen der intra- und extrazellulären Enzymaktivitäten nach Auto- und Homotransplantation der Niere (Hund) Bruns Beitr. Klin.Chir. 217, 550, 1969

59. HILLS, C.P.: Ultrastructural changes in the capillary bed of the rat cerebral cortex in an anoxic-ischemic brainlesions Am.J.Path. 44, 531, 1964

60. HINSHAW,L.B., PAGE,B.B., BRAKE,C,M., EMERSON,T.E.: Mechanism of intrarenal hemodynamic changes following acute arterial occlusion
Am.J.Phys. 205, 1033, 1963

61. HOFFMANN,R., STIEPER,K.W., JOHNSON,R., BELZER,F.O.: Renal ischemic tolerance
Arch.Surg. 109, 550, 1974

62. HOFMANN,W.: Die Ischämietoleranz der Niere unter besonderer Berücksichtigung morphologischer und funktioneller Befunde
Z.Exp.Chir. 7, 22,1974

63. HULME,B., SNELL,M.E., KENYON, J.R., OWEN,K., PEART,W.S.: Kidney preservation by surface cooling: analysis of 130 transplants
Brit.Med.J. 4, 139, 1972

64. HUMPHRIES,A.L. et al.: Successful reimplantation of 24-hour stored kidney to nephrectomized dog
Ann.N.Y.Acad.Sci. 120,496, 1964

65. HUSEMANN,B.: Funktionsprüfung an der isolierten Niere
Langenbecks Archiv Chir. 324, 247, 1969

66. JENSEN,E.H., KEMP,E.: Kidney preservation II.liberation of enzymes and urea from preserved kidneys
Scand. J. Urol. Nephro. 6, 280 - 283, 1972

67. JOHNSON,R.W.G.: The effect of ischemic injury on kidneys preserved for 24 hours before transplantation
Brit.J.of Surg. 59, 765, 1972

68. JOHNSON, R.W.G. et al.: 24 hour preservation of kidneys injured by prolonged warm ischemia
Transpl. 13, 174, 1972

69. JONES,W.R., POLITANO, V.A.: Effects of renal artero occlusion on renal function under normothermia and regional hypothermia
J.Urol. 89, 5535, 1963

70 KARMEN,A., WROBLEWSKI,F., LA DUE,J.S.: Transaminase activity in human blood
J.Clin.Invest. 34, 126, 1955

71. KEMP,E.: Kidney preservation I.Evaluation of perfusion and ischemic damage
Scand.J.Urol.Nephr. 6, 273, 1972

72. KEMP, E., LAURSEN,T.: On the renal release and excretion of enzymes in experimental nephritis an shock
Acta path. microbiol. Scand. 54, 85, 1962

73. KIMBEL,K.H.: Mikromethode zur Bestimmung der p-Ammino-Hippursäure aus dem Kapillarblut
Klin. Wschr. 32, 566, 1954

74. KISER, W.S., MAGNUSSON, M.D. et al.: Preservation of human cadaver kidneys for transplantation
J.Urol. 105,779,1971

75. KOHN, M., ROSS,H.: Lactate dehydrogenase output of the excised kidney as an index of acute ischemic renal damage
Transpl. 2, 461,1971

76. KRAMER, K., DEETJEN, P.: Beziehungen des O_2-Verbrauches der Niere zu Durchblutung und Glomerulumfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes
Pflügers Arch. 271, 782, 1969

77. KRAMER, K., WINTON, F.R.: The influence of urea and of change in arterial pressure on the oxygen consumption of the isolated kidney of the dog
J.Phys. 96, 87, 1939

78. LACKNER? L.H.: Renal blood flow changes posttransplantation. Renal denervation vs. renal ischemia
Invest. Urol. 9. 39, 1971

79. LANNON, S.G., TUKARAM, K.T., OLIVER, J.A.: Preservation of kidneys assessed by a biochemical parameter
Surg. Gyn. Obstet. 124, 999, 1967

80. LEAF,A.: On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro
Biochem.J. 62 241,1956

81. LEAF,A.: Regulation of intracellular fluid volume an disease
Am.J.Med. 49, 291, 1970

82. LEARY,F.J., UTZ,D.C., WAKIM,K.G.: Effects of continuous and intermittend renal ischemia on renal function
Surg.Gyn. 116, 311,1963

83. LEVY,M.N.: Oxygen consumption an blood flos in the hypothermic perfused kidney
Am.J.Phys. 197, 1111, 1959

84. LITTEN,M.: Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt und über die Einwirkung arterieller Anaemie auf lebende Gewebe.
Ztschr. f. Klin.Med. 1, 131, 1880

85. LIU,W.P. et al.: 48-hour kidney storage
Lancet 2, 423,1970

86. LØKKEGAARD,H., BILDE,T. et al.:
Acta Med.Scand. 193, 65, 1973

87. LØKKEGAARD,H. et al.: Kidney preservation with pulsatile and non-pulsatile hypothermic serum perfusion
Acta Med.Scand. 188, 245, 1970

88. MAGNUSSON,M.O.: Human kidney preservation for transplantation
Surg.Clin.N.Am. 52, 1235, 1971

89. MAJNO,G., AMES, A., CHIANG, J.: No-reflow after cerebral ischemia
Lancet 2, 569, 1967

90. MARTIN, D.C.: The serum transaminase (S-GOT) in experimental renal infarction
J.Urol. 89, 25, 1963

91. MARTIN,D.R., SCOTT,D.F., DOWNES, G.L., BELZER,F.O.: Primary cause of unsuccessful liver and heart preservation. Cold senitivity of the ATPase system Ann.Surg. 175, 111, 1971

92. MERRILL,J.P., MURRAY,J.E., HARRISON, J.H.: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins J.Am.M.Ass. 160,277, 1956

93. MILLER,C., WESLEY,J.A.: Effect of warm ischemic damage on intrarenal distribution of flow in preserved kidneys
Surg. 72, 2, 193, 1972

94. MILLER,H.C., ALEXANDER,I.W., NATHAN,P.: Effect of warm ischemic damage on intrarenal distribution of flow in preserved kidneys
Surg. 72, 2, 193, 1972

95. MILLER,H.C.,ALEXANDER, J.W., SMITH,E.J., FIDLER,J.P.: Salutary effect of phentolamin (Rogitine) on renal vasoconstriction in donor kidneys
Transpl. 17, 201, 1974

96. MILLIEZ,J. et al.: Influence of ischemia on post-transplant function of 188 cadaver renal grafts
Lancet 2,888,1972

97. MITCHELL,R.M.: Renal cooling an ischemia
Brit.J.Surg. 46, 593, 1959

98. MOBERY,A.W. et al.: Simplification of organ preservation techniques: experimental and clinical experience
Transpl. Proc. 4, 611, 1972

99. MOUZAS,G.L.: The presenr state of organ preservation: a review
Postgraduate Med.J. 43, 712, 1967

100. MOYER,J.H., HEIDER,C., MORRIS,G.C., HANLEY,C.: The effect of hypothermia on renal damage resultin from ischemia
Ann.of Surg. 146, 152, 1957

101. MUDGE,G.H.: Elektrolyt-water metabolism of rabbit-kidney effects of metabolic inhibitors
Am.J.Phys. 167. 206, 1951

102. MURRAY,G., HOLDEN,R.: Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases
Am.J.Surg. 87, 508, 1954

103. MYERS,M.B., CHERRY,G., GESSER,J.: Relationship between surface pH and pCO_2 and the vascularity and viability of intestine.
Surg. Gyn. Obstet. 134, 787, 1972

104. MC.NAY,J.L., ABE,Y.: Pressure-dependent heterogeneity of renal cortical blood flow in dogs
Circ. Res. 27, 571,1970

105. PEGG,D.E., GREEN,C.J.: Renal preservation by hypothermic perfusion III.The lack of influence of pulsatile flow.
Cryobiology 13, 161,1976

106. PORCH,P.P., CHAMBERLAIN,N.O., EDWARDS,W.H.: The effects of temporary renal vascular occlusion in dogs
Surg.Forum 10, 892, 1960

107. PRATHER, G.C.A.: A method of hemostasis during nephrostomy
J.Urol. 32, 578, 1934

108. QUIN,R.O., CALMAN,K.C., BELL,P.R.F.: The effect of washout procedures on the preservation of ischemically damaged dog kidneys
in Organ Preservation, 1 - 6, London Churchill Livingstone 1973

109. RANDERATH,E., BOHLEE,A.: Morphologische Grundlage akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörung
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 65, 250 1959

110. REISEWITZ,H., RUEDAS,G.: Elektrolyt- und Wasserverschiebungen an hypotherm mit Plasma perfundierten Hundenieren
Urol.int. 30,117, 1975

111. ROSEN,S.M., TRUNIGER,B.P., KRIEK,H.R., MURRAY,J.E. MERRILL,J.P.: Intrarenal distribution of blood flow in the transplanted dog kidney
J.Chir. Invest. 46, 1239, 1967

112. RUDOLF,L.E. et al.: Perfusate composition in organ prservation
Transpl. Proc. 3, 626 ,1971

113. RUDOLF,L.N., SCHAEFER,L.A., DUTTON,R.E.: S-GOT in experimental tissue injury
J.Lab.Clin.Med. 49,31,1957

114. ROTTER,W.: Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und ihre Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung
Thoraxchirurgie 6,107,1958

115. SARRÉ,H.: Nierenkrankheiten
Thieme Verlag Stuttgart 1967

116. SCHLOERB,P.R., WALDORF,R.D., WELSH, J.S.: The protective effect of kidney hypothermia on total renal ischemia
Surg.Forum 8, 633, 1957

117. SCHÜTTERLE,G. et al.: Renale Mikrozirkulation im Schock. Die Niere im Kreislauf, Thieme Verlag Stuttgart, 1971

118. SCOTT,D.F.: Evaluation of preservation of cadaver kidneys
Transpl. Vol. 11,1,90 1971

119. SCOTT,D.F., MARTIN,D.R., KOUNTZ, S.C., BELZER, F.O.:
Ann.Surg. 172, 394, 1970

120. SELKURT,E.E.: The changes in renal clearance following complete ischemia of the kidney
Am.J.of Phys. 144, 395, 1945

121. SELLS,R.A., PENA,J.R.: Preservation of cadaveric kidneys for transplantation
Lancet 2, 539, 1970

122. SEMB,C.J.: Renal metabolism and blood flow during local hypothermia, studies by means of renal perfusion in situ
Acta chir,scand.Suppl. 253, 196, 1960

123. SHEEHAN,H.L, DAVIS,J.C.: Renal ischemia with failed reflow
J.Path.Bact. 78, 105, 1959

124. SHIPLEY,R.E., STUDY, R.S.: Changes in renal blood flow extraction of Inulin, glomerular filtration rate, tissuepressure, and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure
Am.J.Phys. 167, 676, 1951

125. VAN SLYKE,D.: Effects of shock on the kidneys
Tr.A.Am.Phys. 58, 119, 1944

126. SNELL,M.E., HOPKINSON, W.I.: Studies on the preservation of kidneys under hyperbaric oxygen after signifikant warm ischemia
Transpl.Proc. 3, 275, 1974, Vol. VI

127. SSENTJURIN,B.S.: Über die Wirkung von Giften auf die Gefäße des isolierten Ohres bei konstantem und pulsierendem Flüssigkeitsstrom
Arch.ges.Phys. 215, 683, 1927

128. STARLING,J.R. et al.: Benefits of methyprednisolone in the isolated perfused organ
Ann.Surg. 177, 566, 1973

129. STERLING,W.: Transplantation: cadaver kidney preservation: Effect of ischemia, preservation method and other factors on subsequent function
Transpl. Vol. 23, 1, 98, 1977

130. STERLING,W.A., PIERCE,J.C.: Comparison of methods of preservation of cadaver kidneys
Transpl.Proc. VI, 4, 621, 1972

131. STERLING,W.A., PIERCE, J.C., LEE,M.H.: Renal preservation by hypothermic storage plus pulsatile perfusion
Surg.Gyn.Obstet. 135, 589, 1972

132. STUEBER,P., KOVACS,S., KOLETZKY,S., PERSKY,L.:
Regional hypothermia in acute renal ischemia
J.Urol. 79, 793, 1958

133. STUEBER,P., KOVACS,S., KOLETZKY,S., PERSKY,L.:
Regional renal hypothermia
Surgery 44, 77, 1958

134. SUMMERS,W.K., JAMISON,R.L.: The no-reflow phenomen in renal ischemia
Lab. Invest. 25, 635, 1971

135. TANAKA,N. et al.:
Transpl. 12, 348, 1971

136. THORN,W.F., LIEMANN. P., VON WICHERT: Erholungsfähigkeit der Niere nach 2-stündiger oder 3-stündiger Ischämie und Resektion der gesunden Niere, kontrolliert während einer neunmonatigen Erholungszeit.
Pflügers Archiv ges. Phys. 278, 553, 1964

137. THORNBURN,G.D. et al.: Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with Krypton^{85} in the unanesthetizised dog
Circ.Res.12 290, 1963

138. THURAU,K., HENNE,G.: Transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstandsregulation in der Niere
Pflügers Archiv ges. Phys. 279, 156, 1964

139. THURAU,K., KRAMER,K.: Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufes
Arch.ges.Phys. 268, 188, 1959

140. TOLEDO-PEREYRA, L.H., MOBERG, A.W., NAJARIAN, J.S.:
Optimal management of warm ischemic kidneys prior to hypothermicpreservation
Transpl. Proc. VI, 3,2,279, 1974

141. TOLEDO-PEREYRA,L.H., MOBERG,A.W., NAPARIAN,J.S.:
Reassessment of non-pulsatile flow for renal hypothermic perfusion
Transpl. 16, 385, 1973

142. VOGT,M.T., FARBER,E.: On the molecular pathology of ischemic cell death
AmJ. of Path. 53, 1. 1968

143. WEICHSELBAUM,T.E.:
J.clin,Path. 16. 40. 1946

144. WILSON,T.H.: Ionic permeability and osmotic swelling of cells
Science 120, 104, 1954

145. WOODS,J.E.: Successful three to seven-day preservation of canine kidneys
Arch.Surg. 102, 614, 1971

146. WROBLEWSKI,F., LA DUE,J.S.:
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 90, 210, 1955

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Pichlmaier danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.
Zu größtem Dank bin ich Herrn Dr. R. Grundmann für die ständige Anleitung und Betreuung bei der Ausführung der Versuche und Fertigstellung der Arbeit verpflichtet.
Meinen Kollegen M. Raab und E. Meusel danke ich herzlich für die Hilfe bei der Ausführung der Labormessungen und für operative Assistenz.

Lebenslauf

Name	:	Georg Erich Keckstein
geboren	:	9.9.1950 in Mauthen
Eltern	:	Dr. Othmar Keckstein, Dipl.-Ing. 1965 verstorben Erna Keckstein, geb. Putz 1976 verstorben
Schulbildung	:	1956 - 1961 Volksschule in München 1961 - 1970 Gymnasium in München (mathematisch-naturwiss.) 1970 Abitur
Hochschulbildung	:	1970 - 1976 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians- Universität München 1976 Staatsexamen
Medizinalassistenten- zeit	:	Okt. 1976 - Febr. 1978 Universität Ulm Kreiskrankenhaus Bad Waldsee Krkh. München-Harlaching

seit März 1978 in der Facharztausbildung in Geburtshilfe und Gynäkologie an den Städt. Krankenanstalten Heilbronn